

E P

US

## 国際調査報告

(法 8 条、法施行規則第 40、41 条)  
[PCT 18 条、PCT 規則 43、44]

出願人又は代理人 の書類記号 2566WOOP	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220)及び下記 5 を参照すること。	
国際出願番号 PCT/J P 99/05705	国際出願日 (日.月.年) 15. 10. 99	優先日 (日.月.年) 16. 10. 98
出願人 (氏名又は名称) 武田薬品工業株式会社		

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第 41 条 (PCT 18 条) の規定に従い出願人に送付する。  
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 6 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

## 1. 国際調査報告の基礎

a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。

☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。

b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。

☐ この国際出願に含まれる書面による配列表

☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☒ 請求の範囲の一部の調査ができない (第 I 欄参照)。

3. ☒ 発明の単一性が欠如している (第 II 欄参照)。

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☐ 出願人が提出したものを承認する。

☒ 第 III 欄に示されているように、法施行規則第 47 条 (PCT 規則 38.2(b)) の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から 1 カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、

第 \_\_\_\_\_ 図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。

☒ なし

☐ 出願人は図を示さなかった。

☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。

THIS PAGE BLANK

**第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）**

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 22, 41 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
請求の範囲 22, 41 に記載された発明は人体の治療による処置方法に該当する。

2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲 1, 15, 16 に記載された化合物は下記 C 欄に記載した文献に記載されるように公知であり、それらと請求の範囲 24 に記載された化合物は含窒素環と縮合したベンゼン環のみあるいは該構造に結合するピペリジン環のみしか共通の化学構造を有せず、該構造が重要な化学構造要素であるとは認められないから、本出願は単一性を有しない。

本出願には少なくとも上記含窒素環が5員のもの、6員のもの、7員のもの、それ以外のものである請求の範囲1、15、16に記載された発明、請求の範囲24に記載の発明の5つの発明がある。

(その他の請求の範囲は上記いずれかの請求の範囲と共通の技術的特徴を有する。)

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

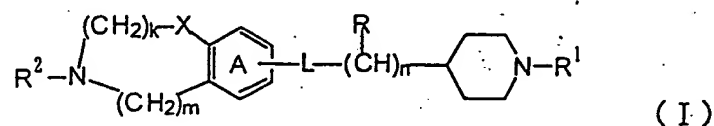
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

THIS PAGE BLANK (ISPTQ)

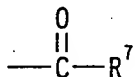


## 第III欄 要約(第1ページの続き)

式



[式中、A環はさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、  
 -L-は-O-、-S-等を、nは0ないし6の整数を、Rは水素原子  
 または置換基を有していてもよい炭化水素基等を、R<sup>1</sup>は置換基を  
 有していてもよい炭化水素基または、式



(式中R<sup>7</sup>は置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。)で表さ  
 れる基を、R<sup>2</sup>は水素原子、アシル基等を、Xは結合手、O、S等を  
 kおよびmはそれぞれ独立して、0ないし5を示し、1 < k + m < 5  
 である。]で表される化合物またはその塩等である本発明の含窒素縮  
 合複素環誘導体は、優れた熱産生促進作用等を有しており、肥満およ  
 び肥満に基づく疾患の予防・治療剤として有用である。

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D401/04, 06, 12, 14, 413/06, 217/22, 223/16, 498/04, 513/04, A61K31/4545, 55, 553, A61P3/04

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D401/04, 06, 12, 14, 413/06, 217/22, 223/16, 498/04, 513/04, A61K31/4545, 55, 553, A61P3/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CA, REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X  A	WO 98/43956, A1 (エーザイ株式会社), 8. 10月. 1998 (08. 10. 98), 実施例168-170等 & AU, 9865209, A	1-3, 7, 9, 13- 15, 17 4-6, 8, 10-12, 16, 18- 21, 23- 40, 42
X	US, 5618843, A (Eli Lilly and Company), 8. 4 月. 1997 (08. 04. 97), 54欄, Example 34, 43等 US, 5731324, A & WO, 96/22288, A1 &	1-3, 7, 8, 13-15,

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

04. 01. 00

国際調査報告の発送日

11.01.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保



4 P

9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	JP, 11-502194, A&JP, 8-188564, A&CA, 2210682, A&AU, 9647580, A1&EP, 804431, A1&FI, 9702951, A&NO, 9703304, A&ZA, 9405251, A&EP, 635492, A1&NO, 9402734, A&HU, 70397, A&FI, 9403478, A&BR, 9402916, A&CN, 1108248, A	17
X	JP, 9-40646, A (山之内製薬株式会社), 10. 2月. 1997 (10. 02. 97), 実施例32等 (ファミリーなし)	1, 3, 13, 14, 17
X	JP, 4-66568, A (武田薬品工業株式会社), 2. 3月. 1992 (02. 03. 92), 実施例8等 (ファミリーなし)	1, 9, 13-15, 17
PX	WO, 98/50346, A1 (Smithkline Beecham PLC), 12. 11月. 1998 (12. 11. 98), Description, Example等参照&AU, 9875267, A	1-3, 13-15, 17
PX	WO, 99/37643, A1 (山之内製薬株式会社), 29. 7月. 1999 (29. 07. 99), 20頁, 表4-9 (ファミリーなし)	1, 3, 13, 14, 17
EX	WO, 99/52895, A1 (日本たばこ産業株式会社), 21. 10月. 1999 (21. 10. 99), 113-134頁, 表1-3 (ファミリーなし)	1-3, 9, 13, 14, 17
X	EP, 229510, A1 (Smithkline Beckman Corporation), 22. 7月. 1987 (22. 07. 87), Example4&US, 4659706, A&DK, 8606106, A&ZA, 8609501, A&FI, 8605220, A&NO, 8605203, A&AU, 8666779, A&CN, 86108627, A&HU, 43826, A&CA, 1263384, A&US, 4824839, A&JP, 62-158255, A	16
X	US, 4228170, A (Smithkline Corporation), 14. 10月. 1980 (14. 10. 80), Example1-2 (ファミリーなし)	16
X	EP, 2624, A1 (Smithkline Corporation), 27. 6月. 1979 (27. 06. 79), Example30&ZA, 7806230, A&DK, 7805410, A&FI, 7803838, A&NO, 7804235, A&CA, 1090798, A&AU, 7842652, A&ES, 476108, A&AT, 7809188, A&JP, 54-88285, A	16
X	US, 4429134, A (Hoechst Aktiengesellschaft), 31. 1月. 1984 (31. 01. 84), Example&DE, 3018668, A&EP, 40398, A2&JP, 57-16875, A	16

MID PAGE BLANK (Use 10)

## C (続き) . 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO, 96/23769, A2 (Smithkline Beecham PLC), 8. 8 月. 1996 (08. 08. 96), Description20& EP, 807104, A2&JP, 10-513443, A& US, 5972937, A	16
X	WO, 96/19477, A1 (Smithkline Beecham PLC), 27. 6月. 1996 (27. 06. 96), Description49,50& CA, 2208244, A&AU, 9643433, A& EP, 799226, A1&CN, 1175256, A& BR, 9510419, A&HU, 77650, A& JP, 10-510821, A&FI, 9702583, A& NO, 9702910, A&US, 5972951, A	16
X	WO, 95/01976, A1 (Smithkline Beecham PLC), 19. 1月. 1995 (19. 01. 95), Description3,79& CA, 2166624, A&AU, 9472283, A& EP, 707581, A1&CN, 1129937, A& JP, 8-512299, A&ZA, 9404807, A& US, 5834494, A	16
X	JP, 54-132597, A (住友化学工業株式会社), 15. 10月. 1979 (15. 10. 79), 参考例1-3 (ファミリー なし)	16
X	Chemical Abstracts, vol. 72, 要約番号25745	16
X	Chemical Abstracts, vol. 70, 要約番号68091	16

THIS IS A BLANK PAGE



## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING  
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and  
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

TAKAHASHI, Shuichi  
Osaka Plant of Takeda Chemical  
Industries, Ltd.  
17-85, Jusohonmachi 2-chome  
Yodogawa-ku  
Osaka-shi  
Osaka 532-0024  
JAPONDate of mailing (day/month/year)  
28 January 2000 (28.01.00)Applicant's or agent's file reference  
2566WO0P

## IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.  
PCT/JP99/05705International filing date (day/month/year)  
15 October 1999 (15.10.99)

1. The following indications appeared on record concerning:

☐ the applicant ☐ the inventor ☒ the agent ☐ the common representative

Name and Address

State of Nationality

State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

TAKAHASHI, Shuichi  
Osaka Plant of Takeda Chemical  
Industries, Ltd.  
17-85, Jusohonmachi 2-chome  
Yodogawa-ku  
Osaka-shi  
Osaka 532-0024  
Japan

State of Nationality

State of Residence

Telephone No.

06-6300-6845

Facsimile No.

06-6300-6601

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

The person in Box 2 have now been appointed as a sub-agent and should be added in the record.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned  
☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned  
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer

Susumu Kubo

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

PCT

世界知的所有権機関  
国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類7

C07D 401/04, 401/06, 401/12, 401/14,  
413/06, 217/22, 223/16, 498/04, 513/04,  
A61K 31/4545, 31/55, 31/553, A61P 3/04

A1

(11) 国際公開番号

WO00/23437

(43) 国際公開日

2000年4月27日(27.04.00)

(21) 国際出願番号

PCT/JP99/05705

(22) 国際出願日

1999年10月15日(15.10.99)

(30) 優先権データ

特願平10/295213

1998年10月16日(16.10.98)

JP

特願平10/295488

1998年10月16日(16.10.98)

JP

(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)

武田薬品工業株式会社

(TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.)[JP/JP]

〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号  
Osaka, (JP)

(72) 発明者 ; および

(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ)

石原雄二 (ISHIHARA, Yuji)[JP/JP]

〒664-0874 兵庫県伊丹市山田3丁目3番8号 Hyogo, (JP)

藤澤幸夫 (FUJISAWA, Yukio)[JP/JP]

〒305-0032 茨城県つくば市竹園2丁目12-5-605 Ibaraki, (JP)

古山直樹 (FURUYAMA, Naoki)[JP/JP]

〒657-0016 兵庫県神戸市灘区篠原台6番地の2 Hyogo, (JP)

石地雄二 (ISHICHI, Yuji)[JP/JP]

〒567-0867 大阪府茨木市大正町1丁目1-210 Osaka, (JP)

佐々木満 (SASAKI, Mitsuru)[JP/JP]

〒569-1041 大阪府高槻市奈佐原2丁目6番5-203 Osaka, (JP)

(74) 代理人

弁理士 朝日奈忠夫, 外 (ASAHINA, Tadao et al.)

〒532-0024 大阪府大阪市淀川区十三本町2丁目17番85号

武田薬品工業株式会社 大阪工場内 Osaka, (JP)

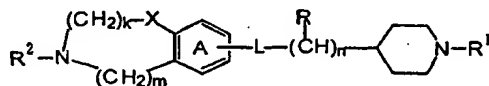
(81) 指定国 AE, AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CR, CU, CZ, DM, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, US, UZ, VN, YU, ZA, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)

添付公開書類

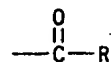
国際調査報告書

(54) Title: NITROGENOUS FUSED HETEROCYCLE COMPOUNDS, PROCESS FOR THE PREPARATION THEREOF AND AGENTS CONTAINING THE SAME

(54) 発明の名称 含窒素縮合複素環誘導体、その製造法および剤



(1)

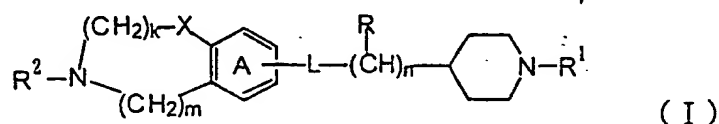


(1)

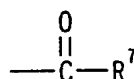
## (57) Abstract

Compounds represented by general formula (I) or salts thereof, which exhibit an excellent thermogenesis accelerating effect and are useful as preventive and therapeutic agents for obesity and diseases resulting therefrom, wherein A is a benzene ring which may be further substituted; -L- is -O-, -S- or the like; n is an integer of 0 to 6; R is hydrogen, optionally substituted hydrocarbyl, or the like; R<sup>1</sup> is optionally substituted hydrocarbyl or a group represented by general formula (i), wherein R<sup>7</sup> is optionally substituted hydrocarbyl; R<sup>2</sup> is hydrogen, acyl or the like; X is a free valency, O, S or the like; and k and m are each independently a number of 0 to 5, and satisfy the relationship: 1 < k + m < 5.

式



〔式中、A環はさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、  
 —L—は—O—、—S—等を、nは0ないし6の整数を、Rは水素原子  
 または置換基を有していてもよい炭化水素基等を、R'は置換基を  
 有していてもよい炭化水素基または、式



(式中R'は置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。)で表さ  
 れる基を、R<sup>2</sup>は水素原子、アシル基等を、Xは結合手、O、S等を  
 kおよびmはそれぞれ独立して、0ないし5を示し、1 < k + m < 5  
 である。〕で表される化合物またはその塩等である本発明の含窒素縮  
 合複素環誘導体は、優れた熱産生促進作用等を有しており、肥満およ  
 び肥満に基づく疾患の予防・治療剤として有用である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AL	アルバニア	EE	エストニア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AU	オーストラリア	FR	フランス	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LS	レソト	SK	スロヴァキア
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BE	ベルギー	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MA	モロッコ	TD	チャード
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MC	モナコ	TG	トーゴ
BJ	ベナン	GN	ギニア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BR	ブラジル	CW	ギニア・ビサオ	MG	マダガスカル	TZ	タンザニア
BY	ベラルーシ	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TM	トルクメニスタン
CA	カナダ	HR	クロアチア		共和国	TR	トルコ
CF	中央アフリカ	HU	ハンガリー	ML	マリ	TT	トリニダード・トバゴ
CG	コンゴ	ID	インドネシア	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
CH	スイス	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
CI	コートジボワール	IL	イスラエル	MW	マラウイ	US	米国
CM	カメルーン	IN	インド	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CN	中国	IS	アイスランド	NE	ニジェール	VN	ヴェトナム
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NL	オランダ	YU	ユーゴスラビア
CU	キューバ	JP	日本	NO	ノルウェー	ZA	南アフリカ共和国
CY	キプロス	KE	ケニア	NZ	ニュージーランド	ZW	ジンバブエ
CZ	チェッコ	KG	キルギスタン	PL	ポーランド		
DE	ドイツ	KP	北朝鮮	PT	ポルトガル		
DK	デンマーク	KR	韓国	RO	ルーマニア		

P C T

## 国際予備審査報告


(法第12条、法施行規則第56条)  
〔PCT36条及びPCT規則70〕

REC'D 11 DEC 2000

WIPO PCT

出願人又は代理人 の書類記号 2566WOOP	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知（様式PCT/ IPEA/416）を参照すること。	
国際出願番号 PCT/J P 99/05705	国際出願日 (日.月.年) 15.10.99	優先日 (日.月.年) 16.10.98
国際特許分類 (IPC) Int. Cl <sup>7</sup> C07D401/04, 06, 12, 14, 413/06, 217/22, 223/16, 498/04, 513/04, A61K31/4545, 55, 553, A61P3/04		
出願人 (氏名又は名称) 武田薬品工業株式会社		

- 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条 (PCT36条) の規定に従い送付する。
- この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 6 ページからなる。  
☐ この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。  
(PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)  
この附属書類は、全部で          ページである。
- この国際予備審査報告は、次の内容を含む。
  - ☒ 国際予備審査報告の基礎
  - ☐ 優先権
  - ☒ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
  - ☒ 発明の単一性の欠如
  - ☒ PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
  - ☒ ある種の引用文献
  - ☐ 国際出願の不備
  - ☐ 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 27.03.00	国際予備審査報告を作成した日 27.11.00	
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員)  富永 保	4 P 9159  印 
電話番号 03-3581-1101 内線 3490		

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## 1. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT 14条)の規定に基づく命令に  
応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。  
PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

- ☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 出願時に提出されたもの  
明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 出願時に提出されたもの  
請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 PCT 19条の規定に基づき補正されたもの  
請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 出願時に提出されたもの  
図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 出願時に提出されたもの  
明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である \_\_\_\_\_ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語  
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語  
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表  
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった  
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ  
☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項  
☐ 図面 図面の第 \_\_\_\_\_ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。)

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



## Ⅲ. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成

1. 次に関して、当該請求の範囲に記載されている発明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、次の理由により審査しない。

☐ 国際出願全体

☒ 請求の範囲 22, 41

理由:

☒ この国際出願又は請求の範囲 22, 41 は、国際予備審査をすることを要しない次の事項を内容としている（具体的に記載すること）。

請求の範囲 22, 41 に記載された発明は人体の治療方法に該当する。

☐ 明細書、請求の範囲若しくは図面（次に示す部分）又は請求の範囲の記載が、不明確であるため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

☐ 全部の請求の範囲又は請求の範囲が、明細書による十分な裏付けを欠くため、見解を示すことができない。

☒ 請求の範囲 22, 41 について、国際調査報告が作成されていない。

2. ヌクレオチド又はアミノ酸の配列表が実施細則の附属書C（塩基配列又はアミノ酸配列を含む明細書等の作成のためのガイドライン）に定める基準を満たしていないので、有効な国際予備審査をすることができない。

☐ 書面による配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

☐ フレキシブルディスクによる配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## IV. 発明の単一性の欠如

1. 請求の範囲の減縮又は追加手数料の納付の求めに対して、出願人は、

- ☐ 請求の範囲を減縮した。
- ☐ 追加手数料を納付した。
- ☐ 追加手数料の納付と共に異議を申立てた。
- ☐ 請求の範囲の減縮も、追加手数料の納付もしなかった。

2 ☒ 国際予備審査機関は、次の理由により発明の単一性の要件を満たしていないと判断したが、PCT規則68.1の規定に従い、請求の範囲の減縮及び追加手数料の納付を出願人に求めないこととした。

3. 国際予備審査機関は、PCT規則13.1、13.2及び13.3に規定する発明の単一性を次のように判断する。

- ☐ 満足する。
- ☒ 以下の理由により満足しない。

請求の範囲1, 15, 16に記載された化合物は、国際調査報告で引用された各文献に記載されるように公知であり、それらと請求の範囲24に記載された化合物は含窒素環と縮合したベンゼン環のみあるいは該構造に結合するピペリジン環のみしか共通の化学構造を有さず、該構造が重要な化学構造要素であるとは認められないから、本出願は単一性を有しない。

4. したがって、この国際予備審査報告書を作成するに際して、国際出願の次の部分を、国際予備審査の対象にした。

- ☒ すべての部分
- ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ に関する部分

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

## 1. 見解

新規性(N)

請求の範囲	4-6, 10-12, 18-21, 23-40, 42	有
請求の範囲	1-3, 7-9, 13-17	無

進歩性(I S)

請求の範囲	4-6, 10-12, 18-21, 23-40, 42	有
請求の範囲	1-3, 7-9, 13-17	無

産業上の利用可能性(I A)

請求の範囲	1-21, 23-40, 42	有
請求の範囲		無

## 2. 文献及び説明(PCT規則70.7)

文献1: WO98/43956, A1  
文献2: US, 5618843, A  
文献3: JP, 9-40646, A  
文献4: JP, 4-66568, A  
文献5: EP, 229510, A1  
文献6: US, 4228170, A  
文献7: EP, 2624, A1  
文献8: US, 4429134, A  
文献9: WO, 96/23769, A2  
文献10: WO, 96/19477, A1  
文献11: WO, 95/01976, A1  
文献12: JP, 54-132597, A  
文献13: Chemical Abstracts, vol. 72, 要約番号25745  
文献14: Chemical Abstracts, vol. 70, 要約番号68091

## 説明:

国際調査報告で引用された上記文献1-14には1-3, 7-9, 13-16に記載された化合物、その製造方法、及び該化合物が薬理作用を有する旨が記載されているから、請求の範囲1-3, 7-9, 13-17に記載された発明はこれらと同一であり、新規性・進歩性を有しない。

一方、請求の範囲4-6, 10-12, 18-21, 23-40, 42に記載された発明は上記文献には記載も示唆もされていないから、これら発明は新規性・進歩性を有する。

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## VI. ある種の引用文献

## 1. ある種の公表された文書 (PCT規則70.10)

出願番号 特許番号	公知日 (日. 月. 年)	出願日 (日. 月. 年)	優先日 (有効な優先権の主張) (日. 月. 年)
WO, 98/50346, A2 [PX]	12.11.98	14.04.98	18.04.97
WO, 99/37643, A1 [PX]	29.07.99	25.01.99	26.01.98
WO, 99/52895, A1 [EX]	21.10.99	09.04.99	10.04.98

## 2. 書面による開示以外の開示 (PCT規則70.9)

書面による開示以外の開示の種類	書面による開示以外の開示の日付 (日. 月. 年)	書面による開示以外の開示に言及している 書面の日付 (日. 月. 年)
-----------------	------------------------------	--

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



## PATENT COOPERATION TREATY

## PCT

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

RECEIVED

JUN 20 2001

TECH CENTER 1600/2900

Applicant's or agent's file reference 2566WO0P	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP99/05705	International filing date (day/month/year) 15 October 1999 (15.10.99)	Priority date (day/month/year) 16 October 1998 (16.10.98)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 401/04, 401/06, 401/12, 401/14, 413/06, 217/22, 223/16, 498/04, 513/04, A61K 31/4545, 31/55, 31/553, A61P 3/04		
Applicant TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.
- ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of \_\_\_\_\_ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☒ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☒ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 27 March 2000 (27.03.00)	Date of completion of this report 27 November 2000 (27.11.2000)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP99/05705

## I. Basis of the report

### 1. With regard to the elements of the international application:\*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the claims:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing part of the description:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

### 2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

### 3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

### 4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

### 5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP99/05705

## III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application.

☒ claims Nos. 22,41

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 22,41 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

The inventions described in claims 22 and 41 correspond to methods of treating the human body.

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. \_\_\_\_\_ are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. \_\_\_\_\_ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☒ no international search report has been established for said claims Nos. 22,41

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP99/05705

## IV. Lack of unity of invention

1. In response to the invitation to restrict or pay additional fees the applicant has:

- ☐ restricted the claims.
- ☐ paid additional fees.
- ☐ paid additional fees under protest.
- ☐ neither restricted nor paid additional fees.

2. ☒ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose, according to Rule 68.1, not to invite the applicant to restrict or pay additional fees.

3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rules 13.1, 13.2 and 13.3 is

- ☐ complied with.
- ☒ not complied with for the following reasons:

The compounds described in claims 1, 15 and 16 are public knowledge, as can be seen from the descriptions in the documents cited in the ISR. The only chemical structure these have in common with the compound described in claim 24 is either just a nitrogenous fused benzene ring or a piperidine ring bonded to this structure, and this structure is not found to be a significant chemical structure. Therefore this application lacks unity of invention.

4. Consequently, the following parts of the international application were the subject of international preliminary examination in establishing this report:

- ☒ all parts.
- ☐ the parts relating to claims Nos. \_\_\_\_\_

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP99/05705

## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

### 1. Statement

Novelty (N)	Claims	4-6,10-12,18-21,23-40,42	YES
	Claims	1-3,7-9,13-17	NO
Inventive step (IS)	Claims	4-6,10-12,18-21,23-40,42	YES
	Claims	1-3,7-9,13-17	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-21,23-40,42	YES
	Claims		NO

### 2. Citations and explanations

Document 1: WO, 98/43956, A1  
 Document 2: US, 5618843, A  
 Document 3: JP, 9-40646, A  
 Document 4: JP, 4-66568, A  
 Document 5: EP, 229510, A1  
 Document 6: US, 4228170, A  
 Document 7: EP, 2624, A1  
 Document 8: US, 4429134, A  
 Document 9: WO, 96/23769, A2  
 Document 10: WO, 96/19477, A1  
 Document 11: WO, 95/01976, A1  
 Document 12: JP, 54-132597, A  
 Document 13: Chemical Abstracts, vol. 72, abstract no. 25745  
 Document 14: Chemical Abstracts, vol. 70, abstract no. 68091

Documents 1 through 14 cited in the ISR describe the compounds described in claims 1 to 3, 7 to 9, and 13 to 16, the preparation method thereof, and the fact that said compounds are effective as medicine. Therefore, they are the same as the compounds described in claims 1 to 3, 7 to 9, and 13 to 16, which thus do not appear to possess novelty or involve an inventive step.

However, none of the documents above describe or suggest the inventions described in claims 4 to 6, 10 to 12, 18 to 21, 23 to 40 and 42; therefore these inventions appear to possess novelty and involve an inventive step.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP99/05705

## VI. Certain documents cited

## 1. Certain published documents (Rule 70.10)

<u>Application No. Patent No.</u>	<u>Publication date (day/month/year)</u>	<u>Filing date (day/month/year)</u>	<u>Priority date (valid claim) (day/month/year)</u>
WO,98/50346,A2[PX]	12 November 1998 (12.11.1998)	14 April 1998 (14.04.1998)	18 April 1997 (18.04.1997)
WO,99/37643,A1[PX]	29 July 1999 (29.07.1999)	25 January 1999 (25.01.1999)	26 January 1998 (26.01.1998)
WO,99/52895,A1[EX]	21 October 1999 (21.10.1999)	09 April 1999 (09.04.1999)	10 April 1998 (10.04.1998)

## 2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

<u>Kind of non-written disclosure</u>	<u>Date of non-written disclosure (day/month/year)</u>	<u>Date of written disclosure referring to non-written disclosure (day/month/year)</u>
---------------------------------------	--	--

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## 明 細 書

## 含窒素縮合複素環誘導体、その製造法および剤

## 5 技術分野

本発明は、医薬、より詳しくは熱産生促進作用等の優れた医薬作用を有する新規な含窒素縮合複素環誘導体、およびそれを含有してなる肥満および肥満に基づく疾患の予防・治療剤に関する。

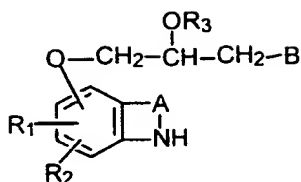
## 10 背景技術

肥満症の治療薬としては、例えばマジンドール等の中枢性食欲抑制剤が使用されている。しかし、中枢性食欲抑制剤は依存性等の中枢性副作用や、悪心、嘔吐等の消化器系副作用等を有しており、そのために高度に肥満した患者のみに適用が限定されている。

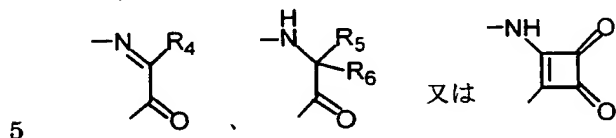
- 15 一方、 $\beta 3$  アドレナリン受容体アゴニストが、末梢に作用点を有する抗肥満薬として提案されている (Nature vol. 309, p.163-165 (1984); J. Med. Chem., vol. 35, p. 3081-3084 (1992) 等)。しかしながら、肥満者の相当数に、 $\beta 3$  アドレナリン受容体遺伝子の変異が存在することが報告されている (New Engl. J. Med., vol. 333, p. 343-347 (1995); Lancet, vol. 346, p. 1433-1434 (1995); Biochem. Biophys. Res. Commun., vol. 215, p. 555-560 (1995))。

- 20 また、特開昭 55-162783、特表平 8-505145、特開平 8-188564、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.), 40, 2085-2101 (1997)、特表平 7-500341、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.), 35, 4344-4361 (1992)、特表平 10-502939 には種々の含窒素縮合複素環誘導体が提案されている。しかしながら、肥満および肥満と合併しておこる疾患の予防・治療剤としての作用、脂肪分解促進剤としての作用、熱産生促進剤としての作用については、何ら示唆も開示もされていない。

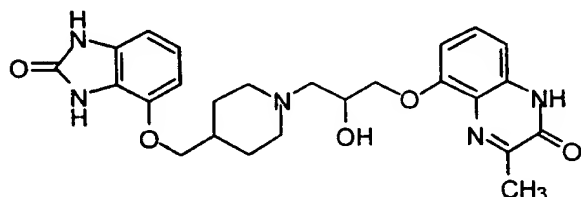
具体的には、特開昭 55-162783 には、式



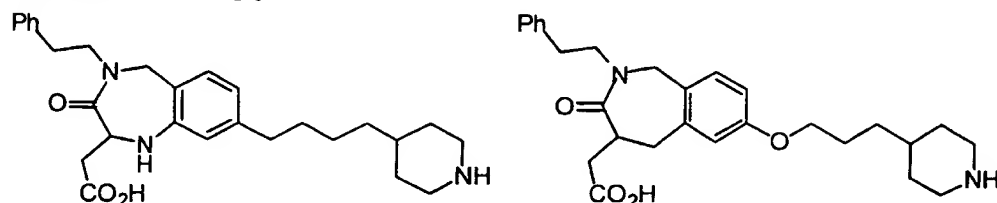
[式中、 $R_1$ 及び $R_2$ は同一又は異なっていてよく、それぞれ水素原子又は低級アルキル基を表すか、又は一緒にアルキレン基を表し、 $R_3$ は水素又はアシル基を表し、Aは式：



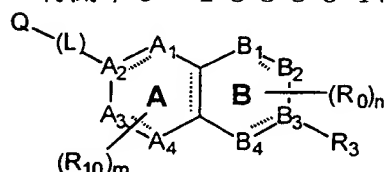
(式中、 $R_4$ は水素又は低級アルキル基を表し、このアルキル基は場合により水酸基、ハロゲン、フェニル基又はアルキルチオ基で置換されていてよく、 $R_5$ 及び $R_6$ はそれぞれ低級アルキル基を表し、同一又は異なっていてよい。)の構造要素を表し、Bは場合によりフェニル基、フェノキシ基又はこの両方の基を有するアルキルアミノ基を表し、そのフェニル基及びフェノキシ基はハロゲン、水酸基、低級アルキル基、低級アシル基、低級アルキルチオ基、アシルアミノ基、アミノカルボニル基、低級アルコキシ基、低級アルケニルオキシ基、フェノキシ基、低級アルケニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルフィニル基又はハロゲノアルキル基で1個以上置換されていてよく、或いはBはアリールオキシメチルピペリジン基又はヘテロアリールオキシメチルピペリジン基を表し、これらの基は場合によりハロゲン、水酸基又は場合により水酸基若しくはカルボキシアミド基を有する低級アルキル基、又は低級アルコキシ基、低級アシル基、アミノ基、カルボキシアミド基、低級アルキルカルボニルアミド基又は低級アルキルスルホニルアミノ基で1個以上置換されていてよい。]のアミノプロパノール誘導体またはその塩が、血管拡張作用および $\beta$ 受容体遮断作用を有するとして記載されている。具体的化合物の中に下式の化合物が記載されている。



特表平 8—505145 には、グリコプロテイン II b / III a 拮抗作用および血小板凝集阻害作用を有するとして、下式の化合物が具体例の 1 つとして記載されている。



5 特開平 8—188564 には、式



[式中、 $B_1$ 、 $B_2$ 、 $B_3$ 、 $B_4$  は独立に炭素、酸素、硫黄および窒素から選択されるが、但し、 $B_1$ 、 $B_2$ 、 $B_3$ 、 $B_4$  の中の少なくとも 2 個は炭素であるものとする。 $R_3$  は酸性基である。 $n$  は 2 から 6 までの数である。 $R_0$  は一致または相違し、独立に水素、アルキル、ハロ置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アラルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルバミル、カルボキシ、アシル、シアノ、ハロ、ニトロ、スルホ、 $=O$  および  $=S$  から選択されるが、但し、もし、 $R_0$  が  $=O$  または  $=S$  であれば、 $B_1$ 、 $B_2$ 、 $B_3$  および  $B_4$  の中の 1 個のみが窒素でありうるものとする。 $A_1$ 、 $A_2$ 、 $A_3$  および  $A_4$  は独立に炭素、酸素、硫黄および窒素から選択されるが、但し、 $A_1$ 、 $A_2$ 、 $A_3$  および  $A_4$  の中の少なくとも 2 個は炭素であるものとする。 $m$  は 2 から 6 までの数である。 $R_{10}$  は一致または相違し、独立に水素、アルキル、ハロ置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アラルコキシ、カルボキシ、アシル、シアノ、ハロ、ニトロ、スルホ、 $=O$  および  $=S$  から選択されるが、但し、 $R_{10}$  の 1 個のみが  $=O$  または  $=S$  でありうるものとする。結合基  $-(L)-$  は、結合または炭素、酸素、硫黄および窒素から構成される群から選択される 1 から 10 原子の 2 価の置換または非置換鎖である。 $Q$  は塩基性基を含む有機基である。]

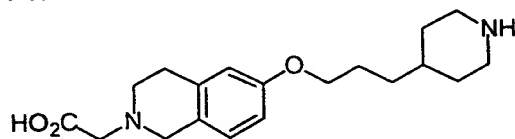
10 示される縮合した 6 員環 2 個、

15 A および B、から形成される骨格を持つ双環化合物がグリコプロテイン II b

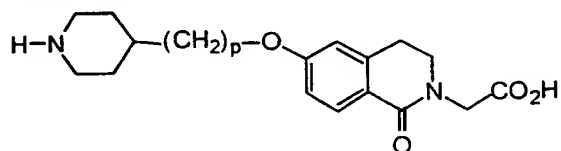
20

25

／ I I I a 拮抗作用および血小板凝集阻害作用を有するとして記載されている。  
 具体的化合物の 1 つとして下式の化合物が記載されている。

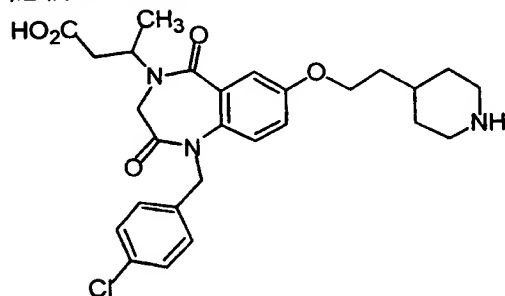


ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.), 40,  
 2085-2101 (1997) には、式

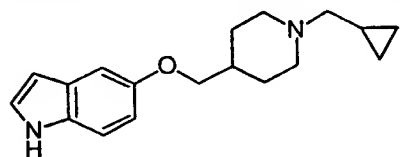


[式中、 $p = 1 \sim 4$ を示す。] で表される化合物が、グリコプロテイン I I b  
 ／ I I I a 拮抗作用および血小板凝集阻害作用を有するとして記載されている。

特表平 7-500341 には、例えば、下式で表される化合物等がグリコ  
 10 プロテイン I I b ／ I I I a 拮抗作用および血小板凝集阻害作用を有するとして  
 記載されている。

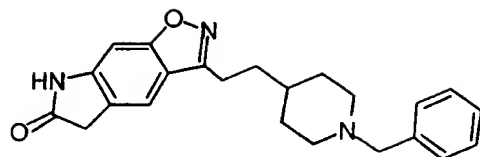


ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.), 35,  
 4344-4361 (1992) には、下式で表される化合物がシグマ受容体結合作用および  
 15 抗精神作用を有するとして記載されている。

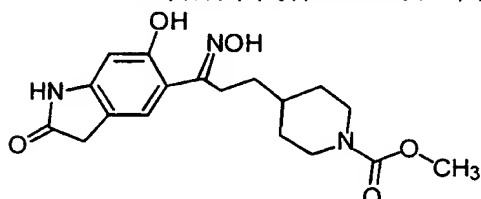


特表平 10-502939 には、アセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有  
 するとして下式の化合物が、



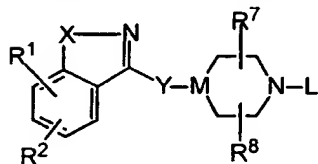


そしてその合成中間体として、下式の化合物が記載されている。



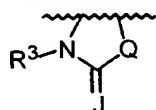
さらに、特表平6-500794、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミ  
 ストリー(J. Med. Chem.), 38, 2802-2808 (1995)には含窒素複素環縮合—ベンズ  
 イソキサゾール誘導体が提案され、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤として  
 の作用については記載されているが、肥満および肥満と合併しておこる疾患の  
 予防・治療剤としての作用、脂肪分解促進剤としての作用、熱産生促進剤とし  
 ての作用については、何ら示唆も開示もされていない。

具体的には、特表平6-500794号には、式



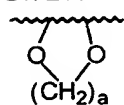
〔式中、 $R^1$ および $R^2$ は独立して水素、 $(C_1-C_6)$ アルコキシ、ベンジルオ  
 キシ、フェノキシ、ヒドロキシ、フェニル、ベンジル、ハロ、ニトロ、シアノ、  
 $COR^5$ 、 $-COOR^5$ 、 $-CONHR^5$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-NR^5COR^6$ 、 $-OCON$   
 $R^5R^6$ 、 $-NHCOOR^5$ 、 $(C_1-C_6)$ アルキル（これは適宜1～3個の弗素  
 原子により置換される）； $SO_pCH_2$ -フェニルもしくは $SO_p(C_1-C_6)$   
 アルキル（ここでpは0、1もしくは2である）；ピリジルメチルオキシもし  
 くはチエニルメチルオキシ；2-オキサゾリル、2-チアゾリルおよびベンゼ  
 ンスルホンアミドから選択され、ここで上記フェノキシ、ベンジルオキシ、フ  
 エニル、ベンジルおよびベンゼンスルホンアミド基のフェニル部分、前記ピリ  
 ジルメチルオキシもしくはチエニルメチルオキシのピリジルおよびチエニル部  
 分、並びに上記2-オキサゾリルおよび2-チアゾリルのオキサゾリルおよびチ  
 アゾリル部分は適宜ハロ、 $(C_1-C_6)$ アルキル、トリフルオロメチル、 $(C_1$

$-C_6$ ) アルコキシ、シアノ、ニトロおよびヒドロキシから独立して選択される  
 1個もしくは2個の置換基により置換することができ；または $R^1$ および $R^2$ は  
 隣接する炭素原子に結合する場合およびXが酸素、硫黄もしくは $NR^4$ （ここで  
 $R^4$ は水素もしくは $(C_1-C_4)$  アルキルである）である場合はこれらが結合す  
 る炭素原子と一緒にあって式



A

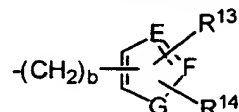
または



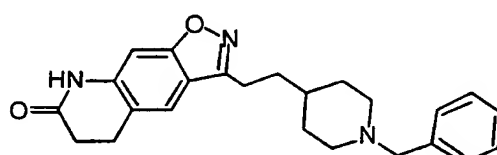
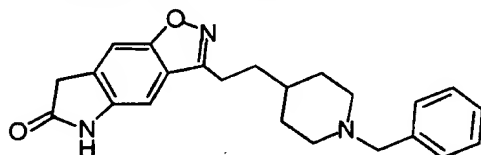
B

- の基を形成することができ、ここでJは酸素、硫黄もしくは $NR^4$ であり、「a」  
 は1もしくは2であり、 $R^3$ は水素もしくは $(C_1-C_6)$  アルキルであり、Qは  
 酸素、硫黄、NH、 $CHCH_3$ 、 $(CH_3)_2C$ 、 $-CH=CH-$ もしくは $(CH$   
 $2)_1$ であり、ここで1は1~3の整数であり；Xは酸素、硫黄、 $-CH=CH-$   
 $-$ 、 $-CH=N-$ 、 $-NH=CH-$ 、 $-N=N-$ もしくは $NR^4$ であり、ここで  
 $R^4$ は水素もしくは $(C_1-C_4)$  アルキルであり；Yは $-(CH_2)_m-$ 、 $-CH$   
 $=CH(CH_2)_n-$ 、 $-NR^4(CH_2)_m-$ もしくは $-O(CH_2)_m-$ であり、  
 ここで $R^4$ は上記の意味を有し、nは0~3の整数であり、mは1~3の整数で  
 あり； $R^5$ および $R^6$ はそれぞれ独立して水素、 $(C_1-C_6)$  アルキル、フェニ  
 ルもしくはベンジルから選択され、ここで上記フェニルもしくはベンジルのフ  
 エニル部分は適宜フルオロ、クロル、プロモ、イオド、 $(C_1-C_4)$  アルキル、  
 トリフルオロメチル、 $(C_1-C_4)$  アルコキシ、シアノ、ニトロおよびヒドロ  
 キシから独立して選択される1個もしくは2個の置換基により置換することが  
 でき、または $NR^5R^6$ は一緒になって4~8員環を形成し、ここで環の1個の  
 原子は窒素であり、他の原子は炭素、酸素もしくは窒素であり、または $NR^5C$   
 $OR^6$ は一緒になって4~8員の環式ラクタム環を形成し；Mは $-CH-$ もしくは  
 窒素であり；Lはフェニル、フェニル- $(C_1-C_6)$  アルキル、シンナミル

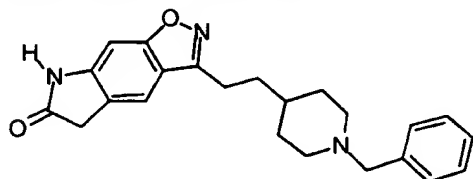
- もしくはピリジルメチルであり、ここで上記フェニルおよびフェニルー（ $C_1-C_6$ ）アルキルのフェニル部分は適宜（ $C_1-C_6$ ）アルキル、（ $C_1-C_6$ ）アルコキシ、（ $C_1-C_4$ ）アルコキシカルボニル、（ $C_1-C_4$ ）アルキルカルボニル、 $-OCONR^5R^6$ 、 $-NHCOOR^5$ もしくはハロから独立して選択される1  
5 ～3個の置換基により置換することができ；またはLは式：



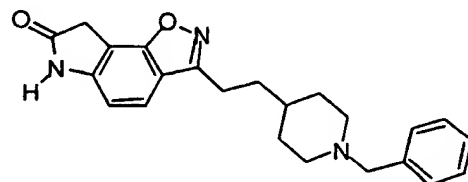
- の基であり、ここでbは1～4の整数であり、 $R^{13}$ および $R^{14}$ は独立して水素、（ $C_1-C_4$ ）アルキル、ハロおよびフェニルから選択され、EおよびFは独立して $-CH-$ および窒素から選択され、さらにGは酸素、硫黄もしくは $NR^4$ で  
10 あり、ここで $R^4$ は上記の意味を有し、ただしEおよびFが両者とも窒素であれば $R^{13}$ および $R^{14}$ の一方は存在せず； $R^7$ および $R^8$ は独立して水素、（ $C_1-C_6$ ）アルキル、（ $C_1-C_6$ ）アルコキシカルボニル、（ $C_1-C_6$ ）アルキルカルボニルおよび（ $C_1-C_6$ ）アルコキシから選択され、ただし上記（ $C_1-C_6$ ）アルコキシは隣接する炭素原子には結合しない] で表される化合物またはその  
15 塩（その具体例として下式の化合物）がアセチルコリンエステラーゼ阻害剤として記載されている。



また、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー(J. Med. Chem.), 38, 2802-2808 (1995)には、式



または、



20

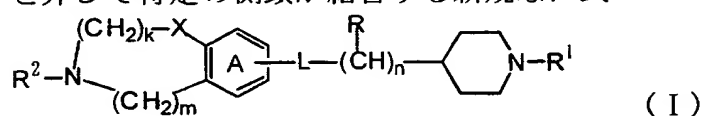
で表される化合物またはその塩等がアセチルコリンエステラーゼ阻害剤として記載されている。

抗肥満作用を有することが知られている公知の化合物に比べて、中枢性副作用が少なく、汎用性の高い、肥満および肥満に基づく疾患の予防・治療剤に有

用な新規化合物の開発が望まれている。

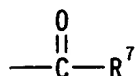
# 発明の開示

本発明者らは、中枢性副作用がない新しい熱産生促進剤、抗肥満剤の探索研究を進め、鋭意検討した結果、縮合複素環に特定の化学構造を有する「-L-」を介して特定の側鎖が結合する新規な、式

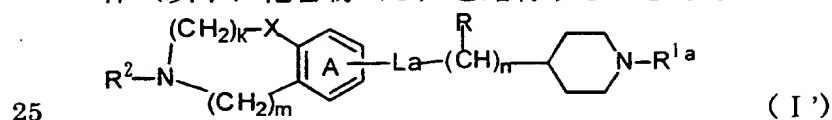


[式中、A環はさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、-L-は-O-、-NR<sup>3a</sup>-、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>NR<sup>3a</sup>-、-SO<sub>2</sub>NHCONR<sup>3a</sup>-、-SO<sub>2</sub>NHC(=NH)NR<sup>3a</sup>-、-C(=S)-、  
 $\begin{array}{c} \text{R}^{3a} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{R}^{3b} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{R}^{3a} \\ \diagup \\ \text{C} = \text{C} \\ \diagdown \\ \text{R}^{3b} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{R}^{3a} \\ \diagup \\ \text{C} = \text{N} \end{array}$ 、

または-CONR<sup>3a</sup>-（ここで、R<sup>3a</sup>およびR<sup>3b</sup>はそれぞれ独立して、水素原子、シアノ基、ヒドロキシ基、アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基またはC<sub>1-6</sub>アルコキシ基を示す。）を示し、nは0乃至6の整数を示し、Rは水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基であって、nの繰返しにおいて異なってもよく、R<sup>1</sup>は置換基を有していてもよい炭化水素基または、式

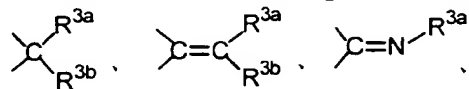


（式中、R<sup>7</sup>は置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。）で表される基を示し、R<sup>2</sup>は水素原子、アシル基、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示し、Xは結合手、O、S、SO、SO<sub>2</sub>またはNR<sup>4</sup>（ここで、R<sup>4</sup>は、水素原子、アシル基または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。）を示し、kおよびmはそれぞれ独立して、0乃至5の整数を示し、1 < k + m < 5である。]で表される含窒素縮合複素環誘導体（以下、化合物（I）と略称することもある）またはその塩；および式

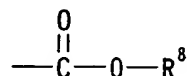


[式中、A環はさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、-L<sup>a</sup>-は

$-\text{NR}^{3a}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{3a}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}$   
 $\text{CONR}^{3a}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHC}(=\text{NH})\text{NR}^{3a}-$ 、 $-\text{C}(=\text{S})-$ 、

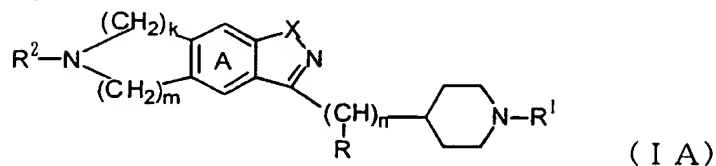


- または $-\text{CONR}^{3a}-$ （ここで、 $\text{R}^{3a}$ および $\text{R}^{3b}$ はそれぞれ独立して、水素原子、シアノ基、ヒドロキシ基、アミノ基、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル基または $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基を示す。）を示し、 $n$ は0ないし6の整数を示し、 $\text{R}$ は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基であって、 $n$ の繰り返しにおいて異なっているとしてもよく、 $\text{R}^{1a}$ は水素原子または、式



- （式中、 $\text{R}^8$ は置換基を有していてもよい炭化水素基を示す）で表される基を示し、 $\text{R}^2$ は水素原子、アシル基、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示し、 $\text{X}$ は結合手、 $\text{O}$ 、 $\text{S}$ 、 $\text{SO}$ 、 $\text{SO}_2$ または $\text{NR}^4$ （ここで、 $\text{R}^4$ は、水素原子、アシル基または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。）を示し、 $k$ および $m$ はそれぞれ独立して、0ないし5の整数を示し、 $1 < k + m < 5$ である。〕で表される含窒素縮合複素環誘導体（以下、化合物（I'）と略称することもある）またはその塩を初めて合成し、これらの化合物がその特異な化学構造に基づいて、予想外にも優れた熱産生促進作用、脂肪分解促進作用、脂肪細胞内 $\text{cAMP}$ 濃度上昇作用、肥満および肥満に基づく疾患の予防・治療作用等の医薬品としての優れた性質を有していることを見い出した。

さらに、本発明者らは、ベンズイソアゾール環に含窒素複素環が縮合した三環性縮合環に特定の側鎖が結合することに化学構造上の特徴を有する新規な、式

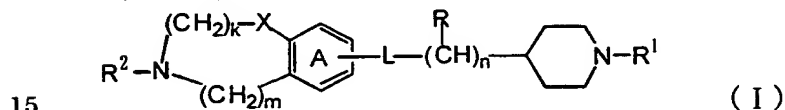


- 〔式中、 $\text{A}$ 環は置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、 $k$ および $m$ はそれぞれ独立して、0ないし5の整数を示し、 $1 < k + m < 5$ であり、 $n$ は1な

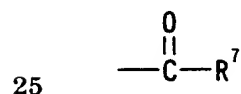
- いし 6 の整数を示し、R は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基であって、n の繰返しにおいて異なってもよく、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> はそれぞれ独立して、水素原子、アシル基または置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、X は O または S を示す。] で表される縮合ベンズイソアゾール誘導体（以下、化合物（I A）と略称することもある）またはその塩を初めて合成し、この化合物が、縮合環上の置換基の種類にかかわらず、その特異な化学構造に基づいて予想外にも優れた熱産生促進作用、脂肪分解促進作用、脂肪細胞内 cAMP 濃度上昇作用、肥満および肥満に基づく疾患の予防・治療作用等の医薬としての優れた性質を有していることを見出した。
- 10 本発明者らは、これらの知見に基づいて、さらに検討を重ねた結果、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、

(1) 式



- [式中、A 環はさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、-L- は -O-、-NR<sup>3a</sup>-、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>NR<sup>3a</sup>-、-SO<sub>2</sub>NHCONR<sup>3a</sup>-、-SO<sub>2</sub>NHC(=NH)NR<sup>3a</sup>-、-C(=S)-、  
 $\begin{array}{c} R^{3a} \\ \diagup \\ C \\ \diagdown \\ R^{3b} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} R^{3a} \\ \diagup \\ C=C \\ \diagdown \\ R^{3b} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} R^{3a} \\ \diagup \\ C=N \\ \diagdown \end{array}$ 、  
 20 または -CONR<sup>3a</sup>-（ここで、R<sup>3a</sup> および R<sup>3b</sup> はそれぞれ独立して、水素原子、シアノ基、ヒドロキシ基、アミノ基、C<sub>1-6</sub> アルキル基または C<sub>1-6</sub> アルコキシ基を示す。）を示し、n は 0 ないし 6 の整数を示し、R は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基であって、n の繰返しにおいて異なってもよく、R<sup>1</sup> は置換基を有していてもよい炭化水素基または、式

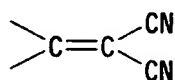


（式中、R<sup>7</sup> は置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。）で表される基を示し、R<sup>2</sup> は水素原子、アシル基、置換基を有していてもよい炭化水素基または

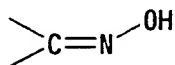
置換基を有していてもよい複素環基を示し、Xは結合手、O、S、SO、SO<sub>2</sub> またはNR<sup>4</sup>（ここで、R<sup>4</sup>は、水素原子、アシル基または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。）を示し、kおよびmはそれぞれ独立して、0ないし5の整数を示し、1 < k + m < 5である。] で表される化合物またはその塩、

5 (2) nが1ないし6の整数である前記(1)記載の化合物、

(3) -L-が、-O-、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-、-CH  
OH-



または



10

である前記(1)記載の化合物、

(4) Xが結合手でk=m=2である前記(1)記載の化合物、

(5) Xが結合手でk=3、m=1である前記(1)記載の化合物、

(6) XがO、k=2、m=1である前記(1)記載の化合物、

15 (7) Rが水素原子である前記(1)記載の化合物、

(8) nが2ないし4の整数である前記(1)記載の化合物、

(9) R<sup>1</sup>が置換基を有していてもよいC<sub>7-16</sub>アラルキル基である前記(1)記載の化合物、

(10) R<sup>2</sup>が置換基を有していてもよいC<sub>7-16</sub>アラルキル基である前記(1)

20 記載の化合物、

(11) Rが水素原子、nが2ないし4の整数、およびR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が置換基を有していてもよいベンジル基である前記(1)記載の化合物、

(12) (i) 2-[(2-メチルフェニル)メチル]-7-[2-[1-[[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、(ii) 2-[(2-メチルフェニル)メチル]-8-[2-[1-[(4-クロロフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、(iii) 1-(4-ピリジル)-5-[1-ヒドロキシ-3-[1-(フェニルメチル)-4-

25

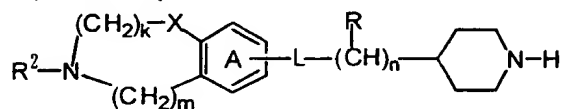
- ピペリジニル]プロピル]-2, 3-ジヒドロインドール、(iv) 3-[1-(フェニル  
 メチル)-4-ピペリジニル]-1-[3-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラ  
 ヒドロ-1 H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-プロパノン オキシム、(v)  
 2-[1-[3-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-3-ベンズア  
 5 ゼピン-7-イル]-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]プロピリデ  
 ン]マロノニトリル、(vi) 3-(フェニルメチル)-7-[[2-[1-(フェニルメ  
 チル)-4-ピペリジニル]エチル]スルファニル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1  
 H-3-ベンズアゼピン、(vii) 7-[[2-[1-[(2-クロロフェニル)メチル]  
 -4-ピペリジニル]エチル]スルフィニル]-3-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-  
 10 テトラヒドロ-1 H-3-ベンズアゼピン、(viii) 7-[[2-[1-[(4-クロロ  
 フェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エチル]スルフィニル]-3-(フェニルメ  
 チル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-3-ベンズアゼピン、(ix) 7-[[2-[1  
 -[(3-クロロフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エチル]スルホニル]-3  
 -(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-3-ベンズアゼピン、(x)  
 15 8-[3-[1-[[3-(4, 5-ジヒドロ-1 H-2-イミダゾリル)フェニル]メチル]  
 -4-ピペリジニル]プロボキシ]-2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-  
 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-2-ベンズアゼピン、(xi) 4-[[4-[2-[[2-[(2  
 -メチルフェニル)メチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-2-ベンズアゼピ  
 ン-8-イル]オキシ]エチル]-1-ピペリジニル]メチル]-1-ベンゼンカルボ  
 20 キシイミダミド、(xii) 8-[2-[1-[[4-(4, 5-ジヒドロ-1 H-2-イミダ  
 ザリル)フェニル]メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2-[(2-メチルフ  
 エニル)メチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-2-ベンズアゼピン、(xiii)  
 2-(フェニルメチル)-8-[2-[1-[[4-(N,N-ジエチルアミノメ  
 チル)フェニル]メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2, 3, 4, 5  
 25 -テトラヒドロ-1 H-2-ベンズアゼピン、(xiv) 2-[(2-メチルフェニ  
 ル)メチル]-8-[2-[1-[[3-(4, 5-ジヒドロ-1 H-2-イミダ  
 ザリル)フェニル]メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2, 3, 4,  
 5-テトラヒドロ-1 H-2-ベンズアゼピン、(xv) 2-[(2-メチルフエ  
 ニル)メチル]-8-[2-[1-[4-(4, 5-ジヒドロ-1 H-2-イミダ



ゾリル) ベンゾイル] - 4 - ピペリジニル] エトキシ] - 2, 3, 4, 5 - テ  
 トラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン、(xvi) 2 - (フェニルメチル) - 7 -  
 [[1 - [[4 - (4, 5 - ジヒドロ - 1 H - 2 - イミダゾリル) フェニル] メチ  
 ル] - 4 - ピペリジニル] メトキシ] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H -  
 5 2 - ベンズアゼピン、(xvii) 2 - (フェニルメチル) - 8 - [[1 - [[4 -  
 (4, 5 - ジヒドロ - 1 H - 2 - イミダゾリル) フェニル] メチル] - 4 - ピペリ  
 ジニル] メトキシ] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピ  
 ン、(xviii) 2 - (フェニルメチル) - 8 - [2 - [1 - [[4 - (4, 5 -  
 ジヒドロ - 1 H - 2 - イミダゾリル) フェニル] メチル] - 4 - ピペリジニル] エ  
 10 トキシ] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン、もしくは  
 (xix) 2 - (フェニルメチル) - 8 - [2 - [1 - [(4 - ジメチルアミノ  
 フェニル) メチル] - 4 - ピペリジニル] エトキシ] - 2, 3, 4, 5 - テト  
 ラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピンまたはその塩である前記 (1) 記載の化合  
 物、

15 (13) 前記 (1) 記載の化合物のプロドラッグ、

(14) 式

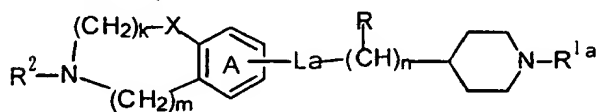


[式中、各記号は前記 (1) 記載と同意義を示す。] で表される化合物または  
 その塩と、式

20  $R^1 - Z^1$

[式中、 $Z^1$ は脱離基を示し、 $R^1$ は前記 (1) 記載と同意義を示す。] で表さ  
 れる化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする前記 (1) 記載の化  
 合物の製造法、

(15) 式

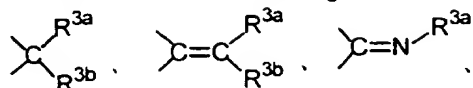


25

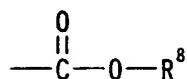
(I')

[式中、A環はさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、 $-L^a-$ は  
 $-NR^{3a}-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NR^{3a}-$ 、 $-SO_2NH$

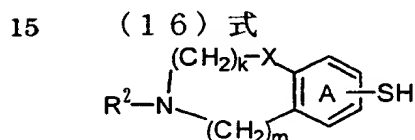
CONR<sup>3a</sup>-, -SO<sub>2</sub>NHC(=NH)NR<sup>3a</sup>-, -C(=S)-,



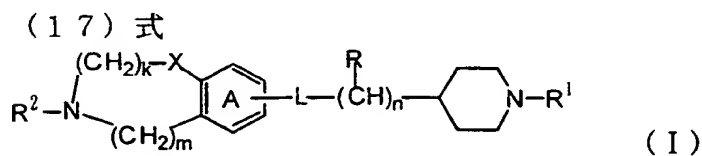
- 5 または-CONR<sup>3a</sup>- (ここで、R<sup>3a</sup>およびR<sup>3b</sup>はそれぞれ独立して、水素原子、シアノ基、ヒドロキシ基、アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基またはC<sub>1-6</sub>アルコキシ基を示す。)を示し、nは0ないし6の整数を示し、Rは水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基であって、nの繰返しにおいて異なっているとしてもよく、R<sup>1a</sup>は水素原子または、式



- 10 (式中、R<sup>8</sup>は置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)で表される基を示し、R<sup>2</sup>は水素原子、アシル基、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示し、Xは結合手、O、S、SO、SO<sub>2</sub>またはNR<sup>4</sup> (ここで、R<sup>4</sup>は、水素原子、アシル基または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。)を示し、kおよびmはそれぞれ独立して、0ないし5の整数を示し、1 < k + m < 5である。]で表される化合物またはその塩、

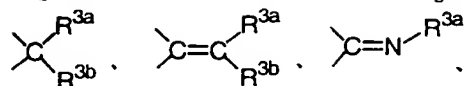


- 20 [式中、A環はさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、R<sup>2</sup>は水素原子、アシル基、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示し、Xは結合、O、S、SO、SO<sub>2</sub>またはNR<sup>4</sup> (ここで、R<sup>4</sup>は、水素原子、アシル基または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。)を示し、kおよびmはそれぞれ独立して、0ないし5の整数を示し、1 < k + m < 5である。]で表される化合物またはその塩、

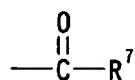


- 25 [式中、A環はさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、-L-は-O-、-NR<sup>3a</sup>-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>NR<sup>3a</sup>-, -S

$O_2NHCONR^{3a}-$ ,  $-SO_2NHC(=NH)NR^{3a}-$ ,  $-C(=S)-$ ,



- 5 または  $-CONR^{3a}-$  (ここで、 $R^{3a}$  および  $R^{3b}$  はそれぞれ独立して、水素原子、シアノ基、ヒドロキシ基、アミノ基、 $C_{1-6}$  アルキル基または  $C_{1-6}$  アルコキシ基を示す。) を示し、 $n$  は 0 ないし 6 の整数を示し、 $R$  は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基であって、 $n$  の繰返しにおいて異なっているとしてもよく、 $R^1$  は置換基を有していてもよい炭化水素基または、式

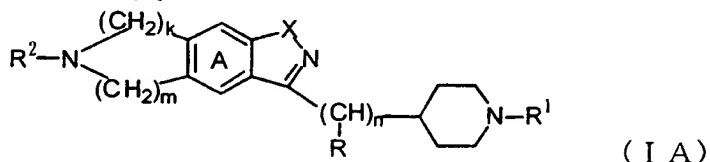


- (式中、 $R^7$  は置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。) で表される基を示し、 $R^2$  は水素原子、アシル基、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示し、 $X$  は結合手、 $O$ 、 $S$ 、 $SO$ 、 $SO_2$  または  $NR^4$  (ここで、 $R^4$  は、水素原子、アシル基または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。) を示し、 $k$  および  $m$  はそれぞれ独立して、0 ないし 5 の整数を示し、 $1 < k+m < 5$  である。] で表される化合物、その塩また
- 15 はそのプロドラッグを含有してなる医薬組成物、

- (18) 熱産生促進剤である前記 (17) 記載の組成物、
- (19) 抗肥満剤である前記 (18) 記載の組成物、
- (20) 脂肪分解促進剤である前記 (18) 記載の組成物、
- (21) 肥満に基づく疾患の予防・治療剤である前記 (18) 記載の組成物、
- (22) 哺乳動物に対して前記 (1) 記載の化合物の有効量を投与することを特徴とする肥満または肥満に基づく疾患の治療方法、および
- (23) 熱産生促進剤を製造するための前記 (1) 記載の化合物の使用を提供する。

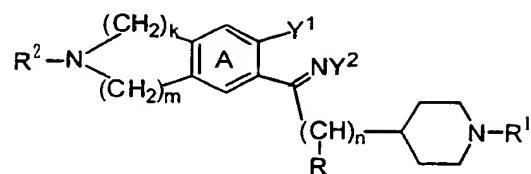
また、本発明は、

- 25 (24) 式



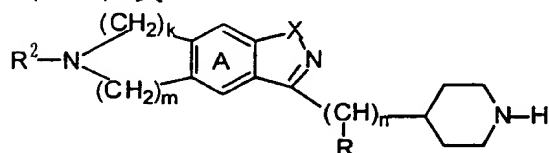
[式中、A環は置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、kおよびmはそれぞれ独立して、0ないし5の整数を示し、 $1 < k + m < 5$ であり、nは1ないし6の整数を示し、Rは水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基であって、nの繰返しにおいて異なってもよく、 $R^1$ および $R^2$ はそれぞれ独立して、水素原子、アシル基または置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、XはOまたはSを示す。]で表される化合物またはその塩、

- (25)  $k = m = 2$ である前記(24)記載の化合物、
- (26)  $k = 3$ で $m = 1$ である前記(24)記載の化合物、
- (27) Rが水素原子である前記(24)記載の化合物、
- 10 (28) nが2ないし4の整数である前記(24)記載の化合物
- (29)  $R^1$ が置換基を有していてもよい $C_{7-16}$ アラルキル基である前記(24)記載の化合物、
- (30)  $R^2$ が置換基を有していてもよい $C_{7-16}$ アラルキル基である前記(24)記載の化合物、
- 15 (31) XがOである前記(24)記載の化合物、
- (32) Rが水素原子、nが2ないし4の整数で、 $R^1$ および $R^2$ が置換基を有していてもよいベンジル基である前記(24)記載の化合物、
- (33) 3-[3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]プロピル]-7-(フェニルメチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-イソオキサゾロ[4, 5-h][3]ベンズアゼピン; 3-[3-[1-[(2-クロロフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]プロピル]-6-(フェニルメチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-イソオキサゾロ[5, 4-h][2]ベンズアゼピン; もしくは3-[3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]プロピル]-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-イソオキサゾロ[5, 4-h][1]ベンズアゼピンまたはその塩である前記(24)記載の化合物、
- 20 (34) 前記(24)記載の化合物のプロドラッグ、
- 25 (35) (i) 式

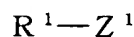


- 5 [式中、 $Y^1$ は $OZ^a$ 、 $SZ^a$ （ここで、 $Z^a$ は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、アシル基を示す。）、ニトロ基またはハロゲン原子を示し、 $Y^2$ は水素原子または $OZ^b$ （ここで、 $Z^b$ は水素原子またはアシル基を示す。）を示し、その他の記号は前記（24）記載と同意義を示す。] で表される化合物またはその塩を閉環させるか、

(ii) 式

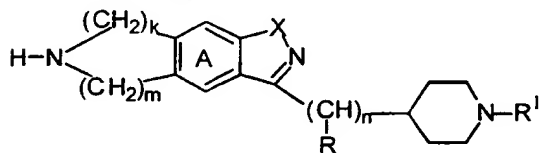


- 10 [式中、各記号は前記（24）記載と同意義を示す。] で表される化合物またはその塩と、式

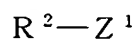


[式中、 $Z^1$ は脱離基を示し、 $R^1$ は前記（24）記載と同意義を示す。] で表される化合物またはその塩とを反応させるか、

(iii) 式

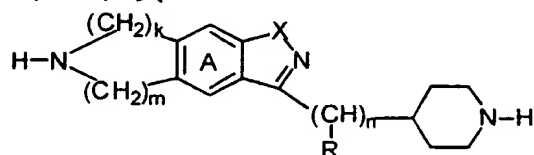


- 15 [式中、各記号は前記（24）記載と同意義を示す。] で表される化合物またはその塩と、式

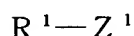


- 20 [式中、 $Z^1$ は脱離基を示し、 $R^2$ は前記（24）記載と同意義を示す。] で表される化合物またはその塩とを反応させるか、あるいは

(iv) 式

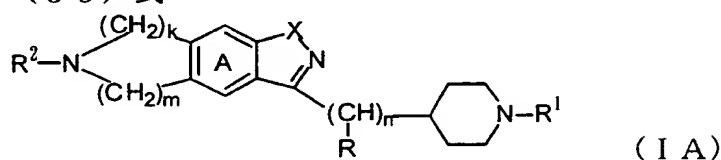


[式中、各記号は前記(24)記載と同意義を示す。]で表される化合物またはその塩と、式



- 5 [式中、 $Z^1$ は脱離基を示し、 $R^1$ は前記(24)記載と同意義を示す。]で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする前記(24)記載の化合物の製造法、

(36)式



- 10 [式中、A環は置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、 $k$ および $m$ はそれぞれ独立して、0ないし5の整数を示し、 $1 < k + m < 5$ であり、 $n$ は1ないし6の整数を示し、 $R$ は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基であって、 $n$ の繰返しにおいて異なってもよく、 $R^1$ および $R^2$ はそれぞれ独立して、水素原子、アシル基または置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、 $X$ はOまたはSを示す。]で表される化合物、その塩またはそのプロドラッグを含有してなる医薬組成物、
- 15

- (37) 熱産生促進剤である前記(36)記載の組成物、  
 (38) 抗肥満剤である前記(37)記載の組成物、  
 (39) 脂肪分解促進剤である前記(37)記載の組成物、  
 (40) 肥満に基づく疾患の予防・治療剤である前記(37)記載の組成物、  
 20 (41) 哺乳動物に対して前記(24)記載の化合物の有効量を投与することを特徴とする肥満または肥満に基づく疾患の治療方法、および  
 (42) 熱産生促進剤を製造するための前記(24)記載の化合物の使用を提供する。

- 25 [A] 本項では、化合物(I)および化合物(I')について詳述する。

式(I)および(I')中、A環で示される「置換基を有していてもよいベンゼン環」の「置換基」としては、例えば、(i)ハロゲン化されていてもよい低

- 級アルキル基、(ii) ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、  
(iii) ニトロ基、(iv) シアノ基、(v) ヒドロキシ基、(vi) ハロゲン化されていてもよい低級アルコキシ基、(vii) アミノ基、(viii) モノー低級アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ等のモノーC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基等）、(ix) ジー低級アルキルアミノ基（例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等のジーC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基等）、(x) 5 例えば1個の窒素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子等から選ばれるヘテロ原子を1乃至3個有していてもよい5乃至7員環状アミノ基（例えば、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノ等）、(xi) 10 低級アルキル-カルボニルアミノ基（例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ等のC<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニルアミノ基等）、(xii) アミノカルボニルオキシ基、(xiii) モノー低級アルキルアミノ-カルボニルオキシ基（例えば、メチルアミノカルボニルオキシ、エチルアミノカルボニルオキシ等のモノーC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ-カルボニルオキシ基等）、(xiv) 15 ジー低級アルキルアミノ-カルボニルオキシ基（例えば、ジメチルアミノカルボニルオキシ、ジエチルアミノカルボニルオキシ等のジーC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ-カルボニルオキシ基等）、(xv) 低級アルキルスルホニルアミノ基（例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、プロピルスルホニルアミノ等のC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基等）、(xvi) 低級アルコキシ-カルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロトキシカルボニル等のC<sub>1-6</sub>アルコキシ-カルボニル基等）、  
(xvii) カルボキシ基、(xviii) 低級アルキル-カルボニル基（例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニル等のC<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル基等）、(xix) カルバモイル基、(xx) モノー低級アルキル-カルバモイル基（例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、ブチルカルバモイル等のモノーC<sub>1-6</sub>アルキル-カルバモイル基等）、  
(xxi) ジー低級アルキル-カルバモイル基（例えば、ジエチルカルバモイル、ジブチルカルバモイル等のジーC<sub>1-6</sub>アルキル-カルバモイル基等）、(xxii) 25 低級アルキル-チオカルボニル基（例えば、メチルチオカルボニル、エチルチ

オカルボニル、ブチルチオカルボニル等の $C_{1-6}$ アルキルチオカルボニル基)、  
(xxiii) チオカルバモイル基、(xxiv) モノ低級アルキルチオカルバモイル  
基 (例えば、メチルチオカルバモイル、エチルチオカルバモイル、プロピル  
チオカルバモイル、ブチルチオカルバモイル等のモノ $C_{1-6}$ アルキルチオカ  
5 ルバモイル基等)、(xxv) ジー低級アルキルチオカルバモイル基 (例えば、  
ジエチルチオカルバモイル、ジブチルチオカルバモイル等のジ $C_{1-6}$ アルキル  
チオカルバモイル基等)、(xxvi) フェニル基 [該 (xxvi) フェニル基は、  
更に、例えば、低級アルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロ  
ピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ アル  
10 キル等)、低級アルコキシ (例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソ  
プロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等の  
 $C_{1-6}$ アルコキシ等)、ハロゲン (例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、  
ヒドロキシ、アミノ、モノ低級アルキルアミノ (例えば、メチルアミノ、エ  
チルアミノ、プロピルアミノ等のモノ $C_{1-6}$ アルキルアミノ等)、ジ低級アル  
15 キルアミノ (例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等のジ $C_{1-6}$ アルキ  
ルアミノ等)、ニトロ、低級アルキルカルボニル (例えば、メチルカルボニ  
ル、エチルカルボニル、ブチルカルボニル等の $C_{1-6}$ アルキルカルボニル等)  
等から選ばれた1乃至4個の置換基を有していてもよい。] 等が用いられる。

前記の「ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基」としては、例えば、  
20 1乃至3個のハロゲン (例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等) を有してい  
てもよい低級アルキル基 (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、  
ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ アルキル基  
等) 等が用いられ、具体例としては、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチ  
ル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、2,  
25 2, 2-トリフルオロエチル、プロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、  
イソプロピル、ブチル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-  
ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5, 5, 5-  
トリフルオロペンチル、ヘキシル、6, 6, 6-トリフルオロヘキシル等が用  
いられる。



- 前記の「ハロゲン化されていてもよい低級アルコキシ基」としては、例えば、1乃至3個のハロゲン（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）を有していてもよい低級アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ等のC<sub>1-6</sub>アルコキシ基等）等が用いられ、具体例としては、例えばメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、4, 4, 4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等が用いられる。
- 10 「置換基を有していてもよいベンゼン環」の「置換基」として好ましくは、低級アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC<sub>1-6</sub>アルキル基等）、低級アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ等のC<sub>1-6</sub>アルコキシ基等）、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、ヒドロキシ基、アミノ基、モノ-低級アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ等のモノ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基等）、ジ-低級アルキルアミノ基（例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等のジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基等）、ニトロ基等が用いられる。
- 15 20 A環で示される「置換基を有していてもよいベンゼン環」としてはベンゼン環が好ましく用いられる。
- R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」は、炭化水素化合物から水素原子を1個除いた基を示し、その例としては、例えば以下のアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基、アラルキル基、これらの組み合わせからなる基等が用いられる。
- 25 (1) アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*sec*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC<sub>1-6</sub>アルキル基等）、

- (2) アルケニル基（例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、sec-ブテニル等の $C_{2-6}$ アルケニル基等）、
- (3) アルキニル基（例えば、プロパルギル、エチニル、ブチニル、1-ヘキシニル等の $C_{2-6}$ アルキニル基等）、
- 5 (4) シクロアルキル基（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等の単環式 $C_{3-6}$ シクロアルキル基等）、
- (5) 架橋環式低級飽和炭化水素基（例えば、ビシクロ〔3.2.1〕オクト-2-イル、ビシクロ〔3.3.1〕ノン-2-イル、アダマンタン-1-イル等の架橋環式 $C_{8-14}$ 飽和炭化水素基）、
- 10 (6) アリール基（例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、ビフェニル、2-インデニル、2-アンスリル等の $C_{6-14}$ アリール基等、好ましくはフェニル基等）、
- (7) アラルキル基（例えば、ベンジル、フェニルエチル、フェニルプロピル、フェニルブチル、フェニルペンチル、フェニルヘキシル等のフェニル- $C_{1-10}$
- 15 アルキル基；例えば、 $\alpha$ -ナフチルメチル等のナフチル- $C_{1-6}$ アルキル基；例えばジフェニルメチル、ジフェニルエチル等のジフェニル- $C_{1-3}$ アルキル基等）、
- (8) アリール-アルケニル基（例えばスチリル、シンナミル、4-フェニル-2-ブテニル、4-フェニル-3-ブテニル等のフェニル- $C_{2-12}$ アルケニル
- 20 基等の $C_{6-14}$ アリール- $C_{2-12}$ アルケニル基等）、
- (9) アリール- $C_{2-12}$ アルキニル基（例えば、フェニルエチニル、3-フェニル-2-プロピニル、3-フェニル-1-プロピニル等のフェニル- $C_{2-12}$ アルキニル基等の $C_{6-14}$ アリール- $C_{2-12}$ アルキニル基等）、
- (10) シクロアルキル-低級アルキル基（例えば、シクロプロピルメチル、シ
- 25 クロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘプチルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルエチル、シクロペンチルエチル、シクロヘキシルエチル、シクロヘプチルエチル、シクロプロピルプロピル、シクロブチルプロピル、シクロペンチルプロピル、シクロヘキシルプロピル、シクロヘプチルプロピル、シクロプロピルブチル、シクロブチルブチル、

シクロペンチルブチル、シクロヘキシルブチル、シクロヘプチルブチル、シクロプロピルペンチル、シクロブチルペンチル、シクロペンチルペンチル、シクロヘキシルペンチル、シクロヘプチルペンチル、シクロプロピルヘキシル、シクロブチルヘキシル、シクロペンチルヘキシル、シクロヘキシルヘキシル等の  
5 C<sub>3-7</sub>シクロアルキル-C<sub>1-6</sub>アルキル基)、

(II) アリール-アリール-C<sub>1-10</sub>アルキル基 (例えばビフェニルメチル、ビフェニルエチル等)。

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」の好ましいものとしては、例えば、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基、C<sub>7-16</sub>アラルキル基等が用いられ、さらに好ましくは、C<sub>7-16</sub>アラ  
10 ルキル基 (例えば、ベンジル、フェニルエチル、フェニルプロピル等のフェニル-C<sub>1-10</sub>アルキル基等) 等が用いられる。

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」としては、(i) ハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、  
15 (ii) ニトロ基、(iii) シアノ基、(iv) オキソ基、(v) ヒドロキシ基、(vi) ハロゲン化されていてもよい低級 (C<sub>1-6</sub>) アルキル基 (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、sec-ブチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル等) (vii) ハロゲン化されていてもよい低級 (C<sub>1-6</sub>) アルコキシ基 (例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロピルオキシ、i-プロピルオキシ、n-ブチルオキシ、トリフルオロメトキシ、トリ  
20 クロロメトキシ等)、(viii) ハロゲン化されていてもよい低級 (C<sub>1-6</sub>) アルキルチオ基 (例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、トリフルオロメチルチオ等)、(ix) アミノ基、(x) モノ-低級アルキルアミノ基 (例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ等のモノ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ  
25 基等)、(xi) ジ-低級アルキルアミノ基 (例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等のジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基等)、(xii) 例えば炭素原子と1個の窒素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子等から選ばれるヘテロ原子を1乃至3個有していてもよい5乃至7員環状アミノ基 (例えば、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノ等)、(xiii) 低

- 級アルキル-カルボニルアミノ基（例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ等の $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ基等）、(xiv) 低級アルキルスルホニルアミノ基（例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ等の $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ基等）、(xv) 低級アルコキシ-カルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル等の $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基等）、(xvi) カルボキシル基、(xvii) 低級アルキル-カルボニル基（例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル等の $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基等）、(xviii) カルバモイル基、(xix) モノ-低級アルキル-カルバモイル基（例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等のモノ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基等）、(xx) ジ-低級アルキル-カルバモイル基（例えば、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル等のジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基等）、(xxi) 低級アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル等の $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基等）、(xxii) 低級アルコキシ-カルボニル-低級アルキル基（例えば、メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、tert-ブトキシカルボニルメチル、メトキシカルボニルエチル、メトキシカルボニル（ジメチル）メチル、エトキシカルボニル（ジメチル）メチル、tert-ブトキシカルボニル（ジメチル）メチル等の $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル- $C_{1-6}$ アルキル基等）、(xxiii) カルボキシル-低級アルキル基（例えば、カルボキシルメチル、カルボキシルエチル、カルボキシル（ジメチル）メチル等のカルボキシル- $C_{1-6}$ アルキル基等）、(xxiv) 置換基を有していてもよい複素環基、(xxv)  $C_{6-14}$ アリール基（例えば、フェニル、ナフチル等）、(xxvi)  $C_{7-16}$ アラルキル基（例えば、ベンジル等）、(xxvii) 置換基を有していてもよいウレイド基（例えば、ウレイド、3-メチルウレイド、3-エチルウレイド、3-フェニルウレイド、3-(4-フルオロフェニル)ウレイド、3-(2-メチルフェニル)ウレイド、3-(4-メトキシフェニル)ウレイド、3-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレイド、3-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ウレイド、3-ベンジルウレイド、3-(1-ナフチル)ウレイド、3-(2-ピフェニル)ウレイド等）、(xxviii) 置換基を有していてもよいチオウ

- レイド基（例えば、チオウレイド、3-メチルチオウレイド、3-エチルチオウレイド、3-フェニルチオウレイド、3-(4-フルオロフェニル)チオウレイド、3-(4-メチルフェニル)チオウレイド、3-(4-メトキシフェニル)チオウレイド、3-(2, 4-ジクロロフェニル)チオウレイド、3-ベンジルチオウレイド、3-(1-ナフチル)チオウレイド等）、(xxix) 置換基を有していてもよいアミノ基（例えば、アミノ、N<sup>1</sup>-メチルアミノ、N<sup>1</sup>-エチルアミノ、N<sup>1</sup>-フェニルアミノ、N<sup>1</sup>, N<sup>1</sup>-ジメチルアミノ、N<sup>1</sup>, N<sup>2</sup>-ジメチルアミノ、N<sup>1</sup>-メチル-N<sup>1</sup>-エチルアミノ、N<sup>1</sup>, N<sup>1</sup>-ジエチルアミノ、N<sup>1</sup>-メチル-N<sup>1</sup>-フェニルアミノ、N<sup>1</sup>, N<sup>1</sup>-ジ(4-ニトロフェニル)アミノ等）、(xxx) 置換基を有していてもよいグアニジノ基（例えば、グアニジノ、3-メチルグアニジノ、3, 3-ジメチルグアニジノ、3, 3-ジエチルグアニジノ等）、(xxxi) 置換基を有していてもよい環状アミノカルボニル基（例えば、ピロリジノカルボニル、ピペリジノカルボニル、(4-メチルピペリジノ)カルボニル、(4-フェニルピペリジノ)カルボニル、(4-ベンジルピペリジノ)カルボニル、(4-ベンゾイルピペリジノ)カルボニル、[4-(4-フルオロベンゾイル)ピペリジノ]カルボニル、(4-メチルピペラジノ)カルボニル、(4-フェニルピペラジノ)カルボニル、[4-(4-ニトロフェニル)ピペラジノ]カルボニル、(4-ベンジルピペラジノ)カルボニル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル等）、(xxxii) 置換基を有していてもよいアミノチオカルボニル基（例えば、アミノチオカルボニル、メチルアミノチオカルボニル、ジメチルアミノチオカルボニル等）、(xxxiii) 置換基を有していてもよいアミノスルホニル基（例えば、アミノスルホニル、メチルアミノスルホニル、ジメチルアミノスルホニル等）、(xxxiv) 置換基を有していてもよいフェニルスルホニルアミノ基（例えば、フェニルスルホニルアミノ、(4-メチルフェニル)スルホニルアミノ、(4-クロロフェニル)スルホニルアミノ、(2, 5-ジクロロフェニル)スルホニルアミノ、(4-メトキシフェニル)スルホニルアミノ、(4-アセチルアミノフェニル)スルホニルアミノ、(4-ニトロフェニル)フェニルスルホニルアミノ等）、(xxxv) スルホ基、(xxxvi) スルフィノ基、(xxxvii) スルフェノ基、(xxxviii) C<sub>1-6</sub> アルキルスルホ基（例えば、メチルスルホ、エチルスルホ、プロピルスルホ等）、(xxxix) C<sub>1-6</sub> アルキルスルフィノ基（例えば、メチルスルフィノ、エ

- チルスルフィノ、プロピルスルフィノ等)、(xxxx)  $C_{1-6}$ アルキルスルフェノ基(例えば、メチルスルフェノ、エチルスルフェノ、プロピルスルフェノ等)、
- (xxxxi) ホスホノ基、(xxxxii) ジー  $C_{1-6}$ アルコキシホスホリル基(例えば、ジメトキシホスホリル、ジエトキシホスホリル、ジプロポキシホスホリル等)、
- 5 (xxxxiii) 低級アルコキシカルボニル-低級アルコキシ基(例えば、メトキシカルボニルメトキシ、エトキシカルボニルメトキシ、tert-ブトキシカルボニルメトキシ、メトキシカルボニルエトキシ、メトキシカルボニル(ジメチル)メトキシ、エトキシカルボニル(ジメチル)メトキシ、tert-ブトキシカルボニル(ジメチル)メトキシ等の  $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル- $C_{1-6}$ アルコキシ
- 10 等)、(xxxxiv) カルボキシル-低級アルコキシ基(例えば、カルボキシルメトキシ、カルボキシルエトキシ、カルボキシル(ジメチル)メトキシ等のカルボキシル- $C_{1-6}$ アルコキシ基等)、(xxxxv) 低級アルキルチオカルボニル基(例えば、メチルチオカルボニル、エチルチオカルボニル、ブチルチオカルボニル等の  $C_{1-6}$ アルキルチオカルボニル基)、(xxxxvi) チオカルバモイル
- 15 基、(xxxxvii) モノ-低級アルキルチオカルバモイル基(例えば、メチルチオカルバモイル、エチルチオカルバモイル、プロピルチオカルバモイル、ブチルチオカルバモイル等のモノ- $C_{1-6}$ アルキルチオカルバモイル基等)、
- (xxxxviii) ジー低級アルキルチオカルバモイル基(例えば、ジエチルチオカルバモイル、ジブチルチオカルバモイル等のジ- $C_{1-6}$ アルキルチオカルバ
- 20 モイル基等)等から選ばれた1乃至5個(好ましくは1乃至3個)が用いられる。

前記「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」としては、例えば、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子1乃至6個(好ましくは1乃至4個)を含む5乃至14員環(単環式または2乃至4環式)複

25 素環から水素原子を1個除去してできる基等が用いられる。

単環式複素環としては、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、イミダゾール、フラン、チオフェン、ジヒドロピリジン、ジアゼピン、オキサゼピン、ピロリジン、ペペリジン、ヘキサメチレンイミン、ヘプタメチレンイミン、テトラヒドロフラン、ピペラジン、ホモピペラジン、テトラヒドロオキサゼピン、モル

ホリン、チオモルホリン、ピロール、ピラゾール、1, 2, 3-トリアゾール、オキサゾール、オキサゾリジン、オキサジアゾール、チアゾール、チアゾリジン、チアジアゾール、オキサチアジアゾール、イソオキサゾール、イミダゾリン、トリアジン、テトラゾール等の単環式複素環から水素原子を1個除去して  
5 できる基等が用いられる。

2環式複素環基としては、例えば、インドール、ジヒドロインドール、イソインドール、ジヒドロイソインドール、ベンゾフラン、ジヒドロベンゾフラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンズイソオキサゾール、ベンゾチアゾール、インダゾール、キノリン、テトラヒドロキノリン、イソキノリン、  
10 テトラヒドロイソキノリン、テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン、テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、テトラヒドロベンズオキサゼピン、キナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、キノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、ベンゾジオキサン、ベンゾジオキソール、ベンゾチアジン、イミダゾピリジン等の2環式複素環から水素原子を1個除去してで  
15 ける基等が用いられる。

3環式または4環式等の多環式複素環基としては、アクリジン、テトラヒドロアクリジン、ピロロキノリン、ピロロインドール、シクロペントインドール、イソインドロベンズアゼピン等の多環式複素環から水素原子を1個除去してで  
ける基等が用いられる。

20 該「複素環基」としては、単環式複素環または2環式複素環から水素原子を1個除去してできる基等が好ましい。

「置換基を有していてもよい複素環基」の「置換基」としては、例えば (i) ハロゲン (例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、(ii) ニトロ、(iii) シアノ、(iv) オキシ、(v) ヒドロキシ、(vi) 低級アルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、sec-  
25 ブチル等のC<sub>1-6</sub>アルキル等) (vii) 低級アルコキシ (例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロピルオキシ、i-プロピルオキシ、n-ブチルオキシ等のC<sub>1-6</sub>アルコキシ等)、(viii) 低級アルキルチオ (例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ等のC<sub>1-6</sub>アルキルチオ等)、(ix) アミノ、(x) モノー

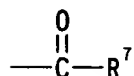
低級アルキルアミノ（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ等のモノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ等）、(xi) ジー低級アルキルアミノ（例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等のジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ等）、(xii) 5 例えば炭素原子と1個の窒素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子等から選ばれるヘテロ原子を1乃至3個有していてもよい5乃至7員環状アミノ（例えば、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノ等）、(xiii) 低級アルキル-カルボニルアミノ（例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ等の $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ等）、(xiv) 低級アルキルスルホニルアミノ（例えば、メチルスルホニルアミ  
10 ノ、エチルスルホニルアミノ等の $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ等）、(xv) 低級アルコキシ-カルボニル（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル等の $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル等）、(xvi) カルボキシル、(xvii) 低級アルキル-カルボニル（例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル等の $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル等）、  
15 (xviii) カルバモイル、(xix) モノ-低級アルキルカルバモイル（例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等のモノ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル等）、(xx) ジー低級アルキルカルバモイル（例えば、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル等のジ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル等）、(xxi) 低級アルキルスルホニル（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロ  
20 ピルスルホニル等の $C_{1-6}$ アルキルスルホニル等）、(xxii) 低級アルキル-チオカルボニル基（例えば、メチルチオカルボニル、エチルチオカルボニル、ブチルチオカルボニル等の $C_{1-6}$ アルキル-チオカルボニル基）、(xxiii) チオカルバモイル基、(xxiv) モノ-低級アルキル-チオカルバモイル基（例えば、メチルチオカルバモイル、エチルチオカルバモイル、プロピルチオカルバ  
25 モイル、ブチルチオカルバモイル等のモノ- $C_{1-6}$ アルキル-チオカルバモイル基等）、(xxv) ジー低級アルキル-チオカルバモイル基（例えば、ジエチルチオカルバモイル、ジブチルチオカルバモイル等のジ- $C_{1-6}$ アルキル-チオカルバモイル基等）等から選ばれた1乃至5個が用いられる。

$R^1$ および $R^2$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換



- 基」として好ましくは、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基、アミノ基、5乃至7員環状アミノ基（例えば、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノ等）、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル- $C_{1-6}$ アルキル基、カルボキシル- $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよいアミジノ基（好ましくは、N'-メチルアミジノ等）、置換基（好ましくは $C_{1-6}$ アルキル等）を有していてもよい複素環基（好ましくはイミダゾリニル基）、フェニルスルホニルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル- $C_{1-6}$ アルコキシ基、カルボキシル- $C_{1-6}$ アルコキシ基、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルコキシイミノ基、置換基（好ましくは $C_{1-6}$ アルキル等）を有していてもよいアミジノ基等が用いられる。

$R^1$ として式



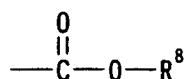
- 15 [式中、 $R^7$ は置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。]で表される基が用いられるとき、 $R^7$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」および「置換基」としては、それぞれ上記 $R^1$ で表される「炭化水素基」および「置換基」と同様のものが用いられる。 $R^7$ としては低級アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、sec-ブチル等の $C_{1-6}$ アルキル基等）等が好ましく用いられる。

- 20  $R^1$ として好ましくは、ハロゲン（好ましくは塩素など）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル（好ましくはメチル、トリフルオロメチルなど）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ（好ましくはメトキシなど）、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル- $C_{1-6}$ アルキル基（好ましくはエトキシカルボニルプロピルなど）、カルボキシル- $C_{1-6}$ アルキル基（好ましくはカルボキシプロピルなど）、カルボキシル- $C_{1-6}$ アルコキシ基（好ましくはカルボキシメトキシ）、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ（好ましくはジメチルアミノなど）、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ- $C_{1-6}$ アルキル（好ましくはジメチルアミノメチルなど）、 $C_{1-6}$ アルコキシイミノ（好ましくはエトキシイミノ

- など)、置換基(好ましくは $C_{1-6}$ アルキル等)を有していてもよいアミノ基、および置換基(好ましくは $C_{1-6}$ アルキル等)を有していてもよいイミダゾリニル等から選ばれる置換基を1乃至5個(好ましくは1乃至3個)有していてもよい $C_{7-16}$ アラルキル基(好ましくはベンジル基など);ハロゲン(好ましくは塩素など)および $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル(好ましくはエトキシカルボニルなど)等から選ばれる置換基を1乃至5個有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基(好ましくはエチル、プロピル、イソプロピル、ブチルなど); $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基(好ましくはアセチルなど); $C_{6-14}$ アリールカルボニル基(好ましくはベンゾイルなど)等が用いられる。
- 10  $R^1$ としてさらに好ましくは、それぞれ、ハロゲン、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシおよび置換基(好ましくは $C_{1-6}$ アルキル等)を有していてもよいイミダゾリニル等から選ばれる置換基を1乃至5個有していてもよいベンジルまたはフェニルエチル基;ハロゲンおよび $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル等から選ばれる置換基を1乃至5個有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基; $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基等が用いられる。

$R^1$ は、置換基を有していてもよい $C_{7-16}$ アラルキル基であることが好ましい。

$R^{1a}$ として式



- 20 [式中、 $R^8$ は置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。]で表される基が用いられるとき、 $R^8$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」および「置換基」としては、それぞれ上記 $R^1$ で表される「炭化水素基」および「置換基」と同様のものが用いられる。

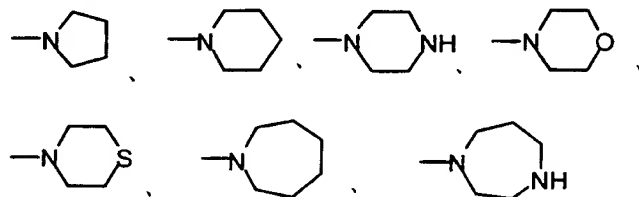
- $R^2$ で示される「アシル基」としては、例えば、式： $-(C=O)-R^5$ 、 $-(C=S)-R^5$ 、 $-SO_2-R^5$ 、 $-SO-R^5$ 、 $-(C=O)NR^5R^6$ 、 $-(C=S)NR^5R^6$ 、 $-(C=O)O-R^5$ または $-(C=S)O-R^5$  [式中、 $R^5$ および $R^6$ はそれぞれ同一または異なって、(i)水素原子、(ii)置換基を有していてもよい炭化水素基または(iii)置換基を有していてもよい複素環基を示すか、 $R^5$ と $R^6$ は互いに結合して隣接する窒素原子と共に置換基を有してい

てもよい含窒素環基を形成してもよい。] で表されるアシル基等が用いられる。

このうち好ましくは、 $-(C=O)-R^5$ 、 $-SO_2-R^5$ 、 $-SO-R^5$ 、 $-(C=O)NR^5R^6$ または $-(C=O)O-R^5$  ( $R^5$ および $R^6$ は前記と同意義を示す) であり、なかでも $-(C=O)-R^5$  ( $R^5$ は前記と同意義を示す) が特に好ましい。

$R^5$ および $R^6$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」および「置換基を有していてもよい複素環基」は、前記の「置換基を有していてもよい炭化水素基」および「置換基を有していてもよい複素環基」と同様のものがそれぞれ用いられる。

- 10  $R^5$ と $R^6$ とで形成される「置換基を有していてもよい含窒素環基」としては、炭素原子および1個の窒素原子以外に、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子等のヘテロ原子を1乃至3個を含有していてもよい5乃至9員（好ましくは5乃至7員）の含窒素飽和複素環基等が用いられる。より具体的には、例えば、式



15

で表される基等が用いられる。

該「置換基を有していてもよい含窒素環基」の「置換基」としては、前記の「置換基を有していてもよい複素環基」の「置換基」と同様のものが用いられる。

- 20 前記 $R^2$ で示される「アシル基」として、好ましくは、ホルミル基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基（例、アセチル、トリフルオロアセチル、プロピオニル等）、5乃至6員複素環カルボニル基（例、ピリジルカルボニル、チエニルカルボニル、フリルカルボニル等）、 $C_{6-14}$ アリール-カルボニル基（例、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイル等）、 $C_{7-16}$ アラルキル-カルボニル基（例、フェニルアセチル、3-フェニルプロピオニル等）、 $C_{6-10}$ アリール-スルホニル基（例、ベンゼンスルホニル、トルエ
- 25

ンスルホニル、ナフチルスルホニル等)等が用いられる。なかでも、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基(好ましくはトリフルオロアセチル等)などが好ましい。

5  $R^2$ で示される「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」としては、 $R^1$ および $R^2$ で示される「炭化水素基」の「置換基」として用いられる「複素環基」と同様のものが用いられ、「置換基」としては、該「複素環基」の「置換基」として用いられるものと同様のものが用いられる。

10  $R^2$ で示される「置換基を有していてもよい複素環基」として好ましくは、置換基(例えば、 $C_{1-6}$ アルキル等の低級アルキル)を有していてもよいピリジル基等が用いられる。

$R^2$ として好ましくは、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基が用いられる。

15  $R^2$ としてさらに好ましくは、水素;ハロゲン(好ましくはフッ素など)、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル(好ましくはメチル、トリフルオロメチルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ、置換基(好ましくは $C_{1-6}$ アルキル等)を有していてもよいイミダゾリニル、およびヒドロキシ等から選ばれる置換基を1乃至5個(好ましくは1乃至3個)有していてもよい $C_{7-16}$ アラルキル基(好ましくはベンジル、フェニルエチルなど);ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基(好ましくはトリフルオロアセチルなど); $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよいピリジル基などである。

20  $R^2$ として特に好ましくは、ハロゲン、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ、置換基(好ましくは $C_{1-6}$ アルキル等)を有していてもよいイミダゾリニル、およびヒドロキシ等から選ばれる置換基を1乃至5個有していてもよい、ベンジルまたはフェニルエチル基;ハロゲンおよび $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル等から選ばれる置換基を1乃至5個有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基; $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基; $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよいピリジル基等が用いられる。

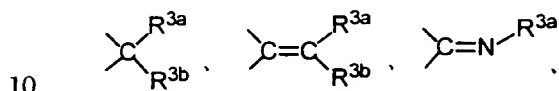
$R^2$ は、置換基を有していてもよい $C_{7-16}$ アラルキル基であることが好ましい。

Xは結合手、O、S、SO、SO<sub>2</sub>またはNR<sup>4</sup>を示し、ここで、R<sup>4</sup>は、水素

原子、アシル基または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。R<sup>4</sup>で示される「アシル基」および「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、前記の「アシル基」および「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のものがそれぞれ用いられる。

- 5 Xとしては、結合手またはOが好ましく用いられ、より好ましくは結合手が用いられる。

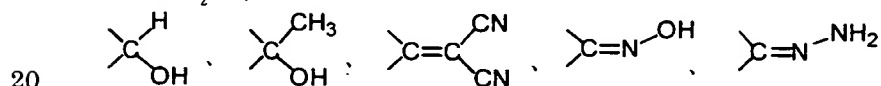
—L—は—O—、—NR<sup>3a</sup>—、—S—、—SO—、—SO<sub>2</sub>—、—SO<sub>2</sub>NR<sup>3a</sup>—、—SO<sub>2</sub>NHCONR<sup>3a</sup>—、—SO<sub>2</sub>NHC(=NH)NR<sup>3a</sup>—、—C(=S)—、



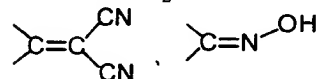
または—CONR<sup>3a</sup>—を示し、R<sup>3a</sup>およびR<sup>3b</sup>はそれぞれ独立して、水素原子、シアノ基、ヒドロキシ基、アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル等）またはC<sub>1-6</sub>アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ等）を示す。R<sup>3a</sup>およびR<sup>3b</sup>としては、水素原子、シアノ基、ヒドロ

15 キシ基、アミノ基、C<sub>1-4</sub>アルキル基（メチル、エチル等）等が好ましく用いられる。

また、—L—としては、—O—、—NHCO—、—S—、—SO—、—SO<sub>2</sub>—、—SO<sub>2</sub>NH—、—SO<sub>2</sub>NHCONH—、—SO<sub>2</sub>NHC(=NH)NH—、—CH<sub>2</sub>—、



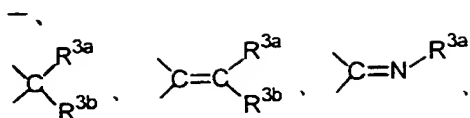
—CONH—が好ましく用いられ、より好ましくは、—O—、—S—、—SO—、—SO<sub>2</sub>—、—CH<sub>2</sub>—、—CHOH—、



が用いられる。

- 25 また、—L—は、置換可能な位置であれば、A環上のどの位置に置換していてもよい。

—L<sup>a</sup>—は—NR<sup>3a</sup>—、—S—、—SO—、—SO<sub>2</sub>—、—SO<sub>2</sub>NR<sup>3a</sup>—、—SO<sub>2</sub>NHCONR<sup>3a</sup>—、—SO<sub>2</sub>NHC(=NH)NR<sup>3a</sup>—、—C(=S)—



- 5 または  $-\text{CONR}^{3a}-$  を示し、 $\text{R}^{3a}$  および  $\text{R}^{3b}$  はそれぞれ独立して、水素原子、シアノ基、ヒドロキシ基、アミノ基、 $\text{C}_{1-6}$  アルキル基（例えば、メチル基、エチル基、プロピル基等）または  $\text{C}_{1-6}$  アルコキシ基（例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基等）を示す。

また、 $-\text{L}^a-$  は、置換可能な位置であれば、A 環上のどの位置に置換していてもよい。

- 10  $k$  および  $m$  はそれぞれ独立して、0 乃至 5 の整数を示し、 $1 < k + m < 5$  である。好ましくは、 $k + m = 4$  であり、より好ましくは、(1)  $k = m = 2$  (2)  $k = 3$  かつ  $m = 1$  (3)  $k = 2$  かつ  $m = 0$  または (4)  $k = 2$  かつ  $m = 1$  である。なかでも、(1)  $k = m = 2$  または (2)  $k = 3$  かつ  $m = 1$  が好ましい。

$n$  は 0 乃至 6 の整数であり、好ましくは 1 乃至 6 の整数、さらに好ましくは 1 乃至 4 の整数、特に好ましくは 2 乃至 4 の整数である。

- 15  $\text{R}$  は、水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基であって、 $n$  の繰り返しにおいて異なってもよい。

$\text{R}$  で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、 $\text{R}^1$  および  $\text{R}^2$  で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のものが用いられる。

- 20  $\text{R}$  としては、水素原子が好ましい。

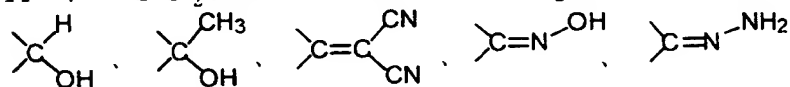
化合物 (I) の好適な例としては、例えば以下のような化合物が挙げられる。

1)  $\text{R}$  が水素原子、 $n$  が 2 ないし 4 の整数、および  $\text{R}^1$  および  $\text{R}^2$  が置換基を有していてもよいベンジル基である化合物。

2) A 環がベンゼン環；

- 25  $-\text{L}-$  が、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NHCO}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}$

$\text{H}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHCONH}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、



$-\text{CONH}-$ ；

nが0ないし3の整数；

Rが水素原子；

- (1) Xが結合手かつ $k=m=2$ 、(2) Xが結合手かつ $k=3$ かつ $m=1$ 、  
 (3) Xが結合手かつ $k=2$ かつ $m=0$ または(4) XがOかつ $k=2$ かつ $m=1$ ；

- 5  $R^1$ が、ハロゲン（好ましくは塩素など）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル（好ましくはメチル、トリフルオロメチルなど）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ（好ましくはメトキシなど）、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル- $C_{1-6}$ アルキル基（好ましくはエトキシカルボニルプロピルなど）、カルボキシル- $C_{1-6}$ アルキル基（好ましくはカルボキシプロピルなど）、カルボキシル- $C_{1-6}$ アルコキシ基（好ましくはカルボキシメトキシ）、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ（好ましくはジメチルアミノなど）、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ- $C_{1-6}$ アルキル（好ましくはジメチルアミノメチルなど）、 $C_{1-6}$ アルコキシイミノ（好ましくはエトキシイミノなど）、置換基（好ましくは $C_{1-6}$ アルキル等）を有していてもよいアミノ基、および置換基（好ましくは $C_{1-6}$ アルキル等）を有していてもよいイミダゾリニル等から選ばれる置換基を1乃至5個有していてもよい $C_{7-16}$ アラルキル基（好ましくはベンジル基など）；ハロゲン（好ましくは塩素など）および $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル（好ましくはエトキシカルボニルなど）等から選ばれる置換基を  
 10 1乃至3個有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（好ましくはエチル、プロピル、イソプロピル、ブチルなど）； $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基（好ましくはアセチルなど）；または $C_{6-14}$ アリールカルボニル基（好ましくはベンゾイルなど）；

- 25  $R^2$ が、水素；ハロゲン（好ましくはフッ素など）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル（好ましくはメチル、トリフルオロメチルなど）、およびハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ等から選ばれる置換基を1乃至3個有していてもよい $C_{7-16}$ アラルキル基（好ましくはベンジル、フェニルエチルなど）；ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基（好ましくはトリフルオロアセチルなど）；または $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよ

いピリジル基である化合物。

- 化合物 (I) またはその塩としては、とりわけ (i) 2-[ (2-メチルフェニル) メチル]-7-[2-[1-[ [2-(トリフルオロメチル) フェニル] メチル]-4-ピペリジニル] エトキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、 (ii) 2-[ (2-メチルフェニル) メチル]-8-[2-[1-[ (4-クロロフェニル) メチル]-4-ピペリジニル] エトキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、 (iii) 1-(4-ピリジル)-5-[1-ヒドロキシ-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル] プロピル]-2, 3-ジヒドロインドール、 (iv) 3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-[3-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-プロパノン オキシム、 (v) 2-[1-[3-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル] プロピリデン] マロノニトリル、 (vi) 3-(フェニルメチル)-7-[2-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル] エチル] スルファニル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、 (vii) 7-[2-[1-[ (2-クロロフェニル) メチル]-4-ピペリジニル] エチル] スルフィニル]-3-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、 (viii) 7-[2-[1-[ (4-クロロフェニル) メチル]-4-ピペリジニル] エチル] スルフィニル]-3-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、 (ix) 7-[2-[1-[ (3-クロロフェニル) メチル]-4-ピペリジニル] エチル] スルホニル]-3-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、 (x) 8-[3-[1-[3-(4, 5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル) フェニル] メチル]-4-ピペリジニル] プロボキシ]-2-[ (4-フルオロフェニル) メチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、 (xi) 4-[4-[2-[ [2-(2-メチルフェニル) メチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル] オキシ] エチル]-1-ピペリジニル] メチル]-1-ベンゼンカルボキシイミダミド、 (xii) 8-[2-[1-[ [4-(4, 5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル) フェニル] メチル]-4-ピペリジニル] エトキシ]-2-[ (2-メチルフェニル) メチル]-2, 3, 4, 5-



ーテトラヒドロ-1 H-2-ベンズアゼピン、(xiii) 2-(フェニルメチル)  
 -8-[2-[1-[4-(N,N-ジエチルアミノメチル)フェニル]メチル]  
 -4-ピペリジニル]エトキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-2-  
 ベンズアゼピン、(xiv) 2-[(2-メチルフェニル)メチル]-8-[2-  
 5 [1-[3-(4, 5-ジヒドロ-1 H-2-イミダゾリル)フェニル]メチル]  
 -4-ピペリジニル]エトキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-2-  
 ベンズアゼピン、(xv) 2-[(2-メチルフェニル)メチル]-8-[2-  
 [1-[4-(4, 5-ジヒドロ-1 H-2-イミダゾリル)ベンゾイル]-4-  
 ピペリジニル]エトキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-2-ベンズ  
 10 アゼピン、(xvi) 2-(フェニルメチル)-7-[1-[4-(4, 5-  
 ジヒドロ-1 H-2-イミダゾリル)フェニル]メチル]-4-ピペリジニル]メ  
 トキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-2-ベンズアゼピン、(xvii)  
 2-(フェニルメチル)-8-[1-[4-(4, 5-ジヒドロ-1 H-2-  
 イミダゾリル)フェニル]メチル]-4-ピペリジニル]メトキシ]-2, 3,  
 15 4, 5-テトラヒドロ-1 H-2-ベンズアゼピン、(xviii) 2-(フェニルメ  
 チル)-8-[2-[1-[4-(4, 5-ジヒドロ-1 H-2-イミダゾリル)  
 フェニル]メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2, 3, 4, 5-テト  
 ラヒドロ-1 H-2-ベンズアゼピン、もしくは(xix) 2-(フェニルメチル)  
 -8-[2-[1-[4-(4, 5-ジメチルアミノフェニル)メチル]-4-ピペリ  
 20 ジニル]エトキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-2-ベンズアゼピ  
 ンまたはそれらの塩が好ましく、なかでも2-[(2-メチルフェニル)メチ  
 ル]-7-[2-[1-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]  
 -4-ピペリジニル]エトキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-2-  
 ーベンズアゼピンまたはその塩等が特に好ましい。

25 化合物(I)および化合物(I')の塩としては、生理学的に許容される塩が  
 好ましく、とりわけ生理学的に許容される酸付加塩が好ましい。このような塩  
 としては、例えば無機酸(例えば、塩酸、リン酸、臭化水素酸、硫酸)との塩、  
 あるいは有機酸(例えば、酢酸、ギ酸、プロピオン酸、フマル酸、マレイン酸、  
 コハク酸、酒石酸、クエン酸、リンゴ酸、蔞酸、安息香酸、メタンスルホン酸、

ベンゼンスルホン酸)との塩が用いられる。

さらに、化合物(I)および化合物(I')が-COOH等の酸性基を有している場合、化合物(I)および化合物(I')は、無機塩基(例えば、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニア)または有機塩基(例えばトリエチルアミン)と塩を形成してもよく、このような塩も本発明の目的物に含まれる。さらに前記化合物(I)、化合物(I')、またはそれらの塩は水和物であっても無水和物であってもよい。

化合物(I)のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物(I)に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物(I)に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こして化合物(I)に変化する化合物をいう。化合物(I)のプロドラッグとしては、化合物(I)のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物(例、化合物(I)のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など)；化合物(I)の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物(例、化合物(I)の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など)；化合物(I)のカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物(例、化合物(I)のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など)；等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物(I)から製造することができる。

また、化合物(I)のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開

発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件下で化合物(I)に変化するものであってもよい。

化合物(I')は、プロドラッグであってもよいが、該プロドラッグとしては、化合物(I)のプロドラッグと同様のものが用いられる。

- 5 化合物(I)および化合物(I')は、同位元素(例、 $^3\text{H}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{35}\text{S}$ など)で標識されていてもよい。

次に、化合物(I)またはその塩の製造法について述べる。

- 10 なお、化合物(I')またはその塩は、化合物(I)またはその塩と同様にして製造される。

以下の製造法は、化合物(I)自体のみならず、上述したその塩にも適用されるが、以下の説明では単に化合物(I)と省略する。

- また、各工程で用いられる式(II)、(III)、(IIa)、(IVa)、(Va)、(VIa)、  
(VIIa)、(VIIIa)、(IXa)、(Xa)、(XIa)、(IIb)、(IVb)、(VIb)、(VIIb)、  
15 (VIIIb)、(IXb)、(Xb)、(IIc)、(Vc)、(VIc)、(IId)、(IVd)、(VIId)、  
(VIIId)、(VIIIId)、(IIe)、(IVe)、(Ve)、(IIf)、(Vf)、(IIg)、(IVg)、(Vg)、  
(IIh)、(IVh)、(Vh)、(IIi)、(Vi)、(Vj)、(IIj)、(Vk)、(IIk)、(IIIm)、(Vm)、  
(VIIm)、(VIIIm)、(Iee)、(IVee)、(Iff)、(Igg)、(IVgg)、(Ihh)、(IVhh)、(Iii)、  
(Ijj)、(Ikk)および(Imm)で表される化合物としては、それら化合物自体のみならず、  
20 それらの塩も用いることができるが、以下の説明では単に化合物と略称することもある。これら各工程で用いられる化合物の塩としては、前記「化合物(I)の塩」としてあげた塩等を用いることができる。

さらにこれらの化合物またはその塩は水和物であっても無水和物であってもよい。

- 25 化合物(I)および化合物(I)の製造における各工程での化合物(原料化合物あるいは合成中間体)は遊離の場合、常法に従って塩にすることができ、また塩を形成している場合、常法に従って遊離体あるいは他の塩に変換することもできる。

式(Iee)、(Iff)、(Igg)、(Ihh)、(Iii)、(Ijj)、(Ikk)および

(Imm) で表される化合物は化合物 (I) に包含される。

また、化合物 (I) および各合成中間体は、光学異性体、立体異性体、位置異性体もしくは回転異性体、またはそれらの混合物であってもよく、これらも化合物 (I) および原料化合物あるいは合成中間体に含まれる。例えば、化合物 (I) はラセミ体であってもよく、ラセミ体から分割された光学異性体であ

5 ってもよい。また、これらは、自体公知の分離方法に従って、単離、精製することができる。

光学異性体は自体公知の手段に準じて製造することができる。具体的には、光学活性な原料化合物あるいは合成中間体を用いるか、または、最終化合物の

10 ラセミ体を常法に従って光学分割することにより、光学異性体を製造することができる。光学分割法としては、自体公知の方法、例えば分別再結晶法、光学活性カラム法、ジアステレオマー法等を適用することができる。立体異性体、位置異性体、回転異性体も自体公知の方法を適用することより製造することができる。

15 以下の各反応は溶媒を用いずに、または必要に応じて適当な溶媒を用いて行うことができる。該溶媒としては反応を妨げない限り、一般に化学反応に用いることができるものであれば何れのものでも用いることができ、例えば炭化水素系溶媒（例えば、ヘキサン、トルエン等）、エーテル系溶媒（例えばエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン）、アミド系

20 溶媒（例えばホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリクトリアミド等）、ウレア系溶媒（例えば1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン等）、スルホキシド系溶媒（例えばジメチルスルホキシド等）、アルコール系溶媒（例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール、t-ブタノール等）、ニトリル系溶媒（例えばアセトニトリル、プロピオニトリル等）、ピリジン等の有機溶媒、または水等が

25 用いられる。該溶媒の使用量は、化合物 1 ミリモルに対して通常約 0.5 ml 乃至約 100 ml、好ましくは約 3 ml 乃至約 30 ml である。反応温度は、用いる溶媒の種類により異なるが、通常約 -30℃ 乃至約 180℃ 程度であり、好ましくは約 0℃ 乃至約 120℃ 程度である。反応時間は、反応温度により異なる

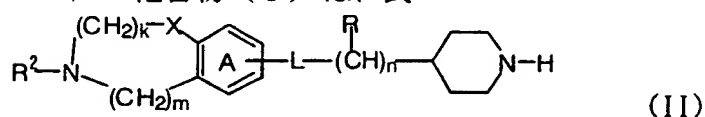
が、通常約 0.5 時間乃至約 7.2 時間、好ましくは約 1 時間乃至約 2.4 時間である。反応は、通常常圧で行われるが、必要に応じて約 1 気圧乃至約 100 気圧程度の加圧条件下で行ってもよい。

以下の各工程で得られる化合物は、公知の手段、例えば濃縮、液性変換、転溶、溶媒抽出、分留、蒸留、結晶化、再結晶、クロマトグラフィー、分取高速液体クロマトグラフィー等で単離、精製し、次の反応の原料として供されるが、単離あるいは精製することなく反応混合物のまま原料として用いてもよい。

以下の説明において、「縮合反応」は必要に応じて塩基の存在下で行うことができる。該塩基としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化カリウム、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、カリウムtertブトキシド等の無機塩基やピリジン、ルチジン、コリジン、トリエチルアミン等の有機塩基が用いられる。該塩基の使用量は、化合物に対して、通常等モル量から過剰量、好ましくは約 1 モル当量乃至約 5 倍モル当量である。さらに本反応は、必要に応じて触媒量のヨウ化化合物、例えばヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム、あるいは 4-ジメチルアミノピリジン等の存在下に反応を促進させてもよい。

以下の各工程の反応において、必要に応じて官能基を常法に従って保護した後に反応を行い、反応後に所望により常法に従って脱保護することができる。保護基導入反応および脱保護反応は、それ自体公知の手段またはそれに準じる手段により行われる。具体的には、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective groups in Organic Synthesis; John Wiley & Sons, INC.) 記載の方法、例えば脱保護反応としては、例えば酸、塩基、還元、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム等で処理する方法等が用いられる。

1) 化合物 (I) は、式



[式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (以下、化合物 (I

I) と略称することもある) またはその塩と、式



[式中、 $Z^1$ は脱離基を示し、 $R^1$ は前記と同意義を示す。] で表される化合物  
(以下、化合物 (I I I) と略称することもある) またはその塩との縮合反応

5 により製造することができる。

$Z^1$ で示される脱離基としては、例えばハロゲン原子 (例えば塩素、臭素、ヨウ素等)、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルオキシ基 (例えば、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ等)、 $C_{6-10}$ アリールスルホニルオキシ基 (例えばベンゼンスルホニルオキシ、p-トル  
10 エンスルホニルオキシ等) 等が用いられる。特に、例えばハロゲン原子 (例えば、臭素、ヨウ素等) 等が好ましく用いられる。

化合物 (I I) と化合物 (I I I) の縮合反応の溶媒としては、例えばエタノール等のアルコール系溶媒、あるいはアセトニトリル等のニトリル系溶媒が好ましく用いられる。反応温度は、用いる溶媒の種類により異なるが、好まし  
15 くは約0℃乃至約120℃程度である。反応時間は、反応温度により異なるが、好ましくは約1時間乃至約24時間である。塩基としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン等が好ましく用いられる。該塩基の使用量としては、化合物 (I I I) に対して、約1当量乃至約3当量が好ましい。  
さらに、必要に応じて化合物 (I I I) に対して触媒量のヨウ化化合物 (例えばヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム等)、あるいは4-ジメチルアミノピリ  
20 ジン等の存在下に本反応を促進させてもよい。

原料化合物 (I I I) またはその塩は、それ自体公知の方法あるいはそれに準じた方法により製造することができる。

原料化合物 (I I) またはその塩は、以下に述べる合成法により製造することが  
25 できる。

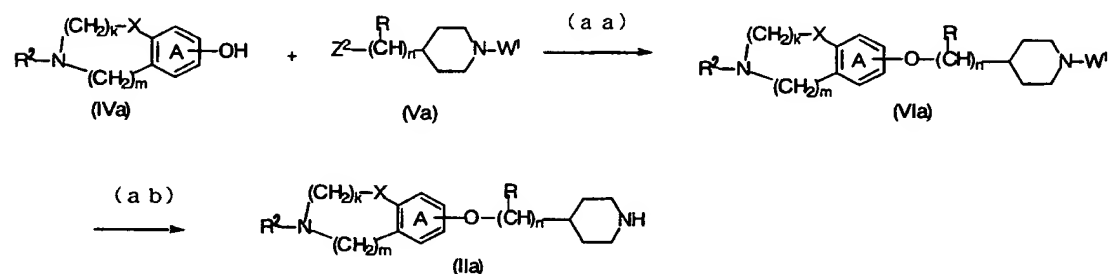
1-1) 原料化合物 (I I) のうち、 $-L-$ が $-O-$ である化合物 (I I a) またはその塩は、以下の反応式1-1により製造することができる。すな  
わち、

工程 (a a) : 式 (I V a) [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表さ

れる化合物（以下、化合物（IVa）と略称することもある）と式（Va）〔式中、 $Z^2$ は脱離基を、 $W^1$ はアミノ基の保護基を、その他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物（以下、化合物（Va）と略称することもある）の縮合反応、および

- 5 工程（ab）：式（VIa）〔式中、 $W^1$ はアミノ基の保護基を、その他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物（以下、化合物（VIa）と略称することもある）の脱保護反応を、順次行うことにより、化合物（IIa）を製造することができる。

〔反応式 1-1〕



工程（aa）において、化合物（IVa）と化合物（Va）の縮合反応により、化合物（VIa）を製造することができる。

$W^1$ は、一般的なアミノ基の保護基を示し、例えば、前記 $R^2$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」や「アシル基」を用いることができる。

- 15 具体的には、例えば、ホルミル基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基（例えば、アセチル、エチルカルボニル等）、ベンゾイル基、 $C_{1-6}$ アルキルオキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*t*-ブトキシカルボニル等）、 $C_{6-14}$ アリールオキシカルボニル基（例えば、フェノキシカルボニル等）、 $C_{7-15}$ アラルキルオキシカルボニル基（例えば、ベンジルオキシカルボニル、フルオレニルオキシカルボニル等）等のアシル基、あるいはトリチル、フタロイル等の炭化水素基等が用いられる。
- 20 特に、例えば $t$ -ブトキシカルボニル基等がより好ましく用いられる。 $W^1$ として「置換基を有していてもよい炭化水素基」を用いる場合の「置換基」としては、ハロゲン（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、 $C_{1-6}$ アルキル-カ

ルボニル（例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニル等）、ニトロ等が用いられ、置換基の数は1乃至3個程度が好ましい。

$Z^2$ で示される脱離基としては、前記「 $Z^1$ で示される脱離基」と同様のものが用いられる。例えば、ハロゲン原子（好ましくは、臭素、ヨウ素等）等が好ましい。

化合物（I V a）と化合物（V a）の縮合反応は、例えば、化合物（I I）と化合物（I I I）の縮合反応と同様に行うことができる。具体的には、例えばN，N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、塩基として、例えば炭酸カリウム、水素化ナトリウム等の存在下に行うことができる。該塩基の使用量としては、化合物（V a）に対して、約1当量乃至約3当量が好ましい。

化合物（V a）は、それ自体公知の方法あるいはそれに準じた方法により製造することができる。例えば、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー（J. Med. Chem.），40, 1779-1788（1997）、あるいは特開昭58-208289等に記載の方法あるいはそれに準じた方法により製造することができる。

工程（a b）において、化合物（V I a）を脱保護反応に付し、 $W^1$ を除去することにより、化合物（I I a）を製造することができる。

本脱保護反応は、例えばペプチド化学の分野で一般的に用いられている方法で行なうことができる。例えば、化合物（V I a）を、鉍酸（例えば塩酸、硫酸、臭化水素酸、ヨウ素酸、過ヨウ素酸等）等の酸、または、アルカリ金属水酸化物（例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム）等の塩基の水溶液中、好ましくは約20℃乃至約140℃に保持することにより本脱保護反応を行うことができる。該酸または塩基の使用量は、化合物（V I a）に対して、通常約1乃至約100当量、好ましくは約1乃至約40当量である。酸または塩基の強さとしては、通常約0.1規定乃至約18規定、好ましくは約1規定乃至約12規定である。反応時間は、反応温度にもよるが、通常約1時間乃至約48時間程度、好ましくは約2時間乃至約24時間程度である。

また、化合物（V I a）は、パラジウム、パラジウム-炭素、ラネー-ニッケル、ラネー-コバルト、酸化白金等を触媒として、例えばエタノール等のアルコール系溶媒や酢酸等の溶媒を用いて、常圧あるいは必要に応じて加圧下に



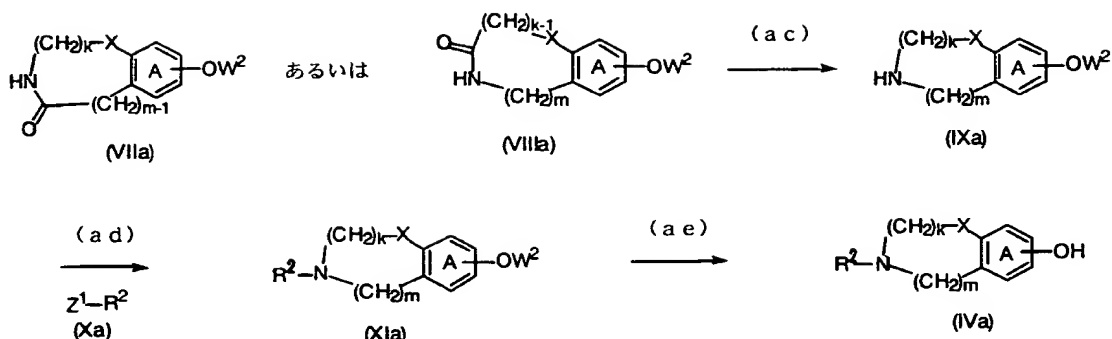
接触還元反応に付すことにより、 $W^1$ を脱保護することもできる。

- また $W^1$ が $t$ -ブトキシカルボニル基の場合、例えば 2, 6-ルチジンまたはトリエチルアミンのような芳香族または三級アミンの存在下、例えばトリメチルシリル-トリフルオロメタンスルホネート、トリエチルシリル-トリフルオロメタンスルホネートまたは $t$ -ブチルジメチルシリル-トリフルオロメタンスルホネート等のトリアルキルシリルトリフルオロメタンスルホネート誘導体を用いて、脱保護することができる。溶媒としては、例えばジクロロメタン等の非極性溶媒や、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、 $N, N$ -ジメチルホルムアミド等の極性非プロトン性溶媒が好ましい。反応温度は、約 $-20^{\circ}\text{C}$ から室温までが好ましい。特に、ジクロロメタン中、約 $0^{\circ}\text{C}$ からほぼ室温で、トリメチルシリル-トリフルオロメタンスルホネートと 2, 6-ルチジンを用いる条件が好ましい。

また、工程 (a a) の原料化合物 (I V a) またはその塩は、以下の反応式 1—2 により製造することができる。すなわち、

- 15 工程 (a c) : 式 (V I I a) [式中、 $W^2$ はフェノール性水酸基の保護基を、その他の記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (以下、化合物 (V I I a) と略称することもある) または式 (V I I I a) [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (以下、化合物 (V I I I a) と略称することもある) の還元反応、
- 20 工程 (a d) : 式 (I X a) [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (以下、化合物 (I X a) と略称することもある) と式 (X a) [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (以下、化合物 (X a) と略称することもある) の縮合反応、および
- 25 工程 (a e) : 式 (X I a) [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (以下、化合物 (X I a) と略称することもある) の脱保護反応を、順次行うことにより、化合物 (I V a) を製造することができる。

[反応式 1—2]



工程 (a c) において、化合物 (VIIa) あるいは化合物 (VIIa) の還元反応により、化合物 (IXa) を製造することができる。

$W^2$  で示されるフェノール性水酸基の保護基としては、一般的なフェノール性水酸基の保護基なら何れのものでも用いることができる。具体的には、例えば、  
 5 プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective groups in Organic Synthesis; John Wiley & Sons, INC.) 記載の保護基等が用いられるが、好ましくはメチル基、ベンジル基等が用いられる。

化合物 (VIIa) または化合物 (VIIa) の還元反応は、例えば適当な還元剤 (例えば、水素化リチウムアルミニウム、ジボラン等) を用いて、公知の方法 (例えば、オーガニック リアクションズ (Organic Reactions), 6, 469 (1941)、オーガニック シンセシス (Organic Synthesis), Coll. Vol. 4, 354-357 (1963)、ジャーナル オブ ジ アメリカン ケミカル ソサイエティー (J. Am. Chem. Soc.), 86, 3566 (1964)、シンセシス (Synthesis), 752 (1978) 等に記載の方法) あるいはそれに準じた方法で行うことができる。  
 10

化合物 (VIIa) あるいは化合物 (VIIa) は、それ自体公知あるいはそれに準じた方法により製造することができる。例えば、ジャーナル オブ  
 ザ ケミカル ソサイエティー (J. Chem. Soc. (C)), 183-188 (1969) あるいは米国特許 (US-4, 080, 449) 等に記載の方法あるいはそれに準じた方法により  
 20 製造することができる。

工程 (a d) において、化合物 (IXa) と化合物 (Xa) の縮合反応により、化合物 (XIa) を製造することができる。

化合物 (IXa) と化合物 (Xa) の縮合反応は、例えば化合物 (II) と

- 化合物 (I I I) の縮合反応と同様に行うことができる。具体的には、溶媒としては、エタノール等のアルコール系溶媒、あるいはアセトニトリル等のニトリル系溶媒等が好ましく用いられる。塩基としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン等が好ましく用いられる。さらに本反応は所
- 5 望により化合物 (X a) に対して触媒量のヨウ化化合物 (例えばヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム等) あるいは 4-ジメチルアミノピリジン等の存在下に反応を促進させてもよい。

工程 (a e) において、化合物 (X I a) を脱保護反応に付し、 $W^2$  を除去することにより、化合物 (I V a) を製造することができる。

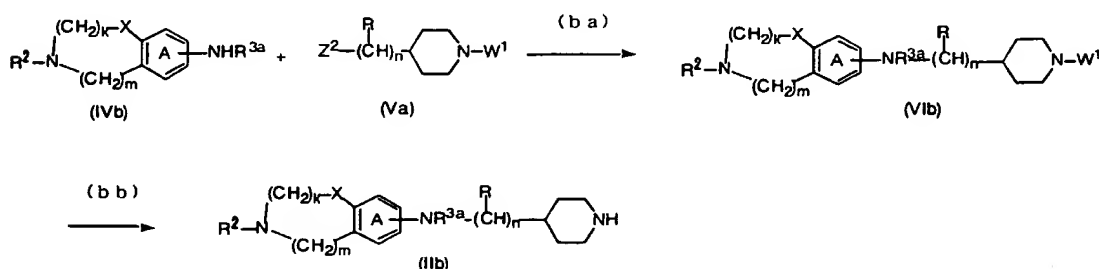
- 10 脱保護反応は、一般的な脱保護の条件で行うことができるが、例えば、 $W^2$  がメチル基の場合は、日本化学会誌 (Bull. Chem. Soc. Jpn), 44, 1986 (1971)、テトラヘドロン (Tetrahedron), 42, 3259 (1986) 等に記載あるいはそれに準じた方法を用いることができる。

- 1-2) 原料化合物 (I I) のうち、 $-L-$  が  $-NR^{3a}-$  である化合物 (I I b) またはその塩は、以下の反応式 2-1 により製造することができる。すなわち、

工程 (b a) : 式 (I V b) [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (以下、化合物 (I V b) と略称することもある) と化合物 (V a) の縮合反応、および

- 20 工程 (b b) : 式 (V I b) [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (以下、化合物 (V I b) と略称することもある) の脱保護反応を、順次行うことにより、化合物 (I I b) を製造することができる。

[反応式 2-1]



工程 (b a) において、化合物 (I V b) と、化合物 (V a) の縮合反応により、化合物 (V I b) を製造することができる。

化合物 (I V b) と化合物 (V a) の縮合反応は、例えば化合物 (I I) と化合物 (I I I) の縮合反応と同様に行うことができる。例えばN, N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、塩基として、例えば炭酸カリウム、水素化ナトリウム等の存在下に行うことができる。該塩基の使用量としては、化合物 (V a) に対して、約1当量乃至約3当量が好ましい。

工程 (b b) において、化合物 (V I b) を脱保護反応に付し、W<sup>1</sup>を除去することにより、化合物 (I I b) を製造することができる。

10 本反応は、例えば化合物 (V I a) の脱保護反応と同様に行うことができる。

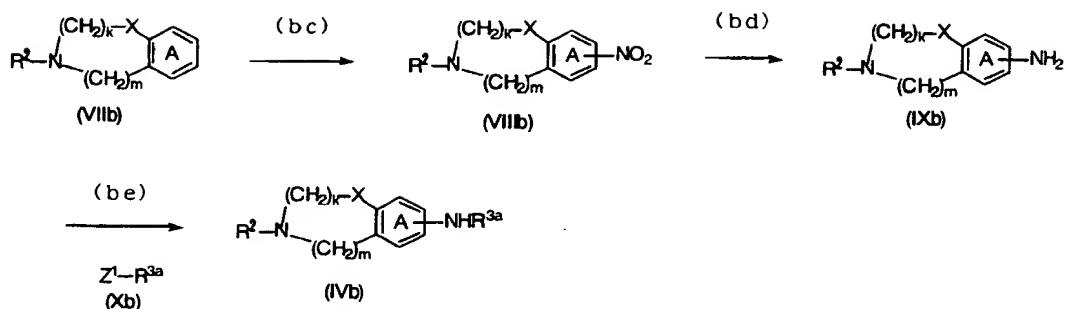
また、工程 (b a) の原料化合物 (I V b) またはその塩は、以下の反応式 2-2 により製造することができる。すなわち、

工程 (b c) : 式 (V I I b) [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (以下、化合物 (V I I b) と略称することもある) のニトロ化反応、

15 工程 (b d) : 式 (V I I I b) [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (以下、化合物 (V I I I b) と略称することもある) の還元反応、および

工程 (b e) : 式 (I X b) [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (以下、化合物 (I X b) と略称することもある) と式 (X b) [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (以下、化合物 (X b) と略称することもある) の縮合反応を、順次行うことにより、化合物 (I V b) を製造することができる。

[反応式 2-2]



工程 (b c) において化合物 (V I I b) をニトロ化することにより、化合物 (V I I I b) を製造することができる。

本反応は、適当なニトロ化試薬（例えば、硝酸、硝酸—硫酸、ニトロニウム  
 5 トリフルオロボレート等）を用いて、公知の方法（例えば、シンセシス  
 (Synthesis), 217-238 (1977), ケミストリー オブ ザ ニトロ アンド ニ  
 トロソ グループス (Chemistry of the Nitro and Nitroso Groups), p. 1-48 Wiley  
 (1970) 等に記載の方法）あるいはそれに準じた方法で行うことができる。ニト  
 10 ロ基は、反応可能な位置のいずれにも導入され得るが、例えば、A環が無置換、  
 Xが結合手、k = 3かつm = 1の場合、8位が主にニトロ化される。しかし、  
 他の位置（6、7および9位）がニトロ化された化合物も生成、分離すること  
 ができる。

化合物 (V I I b) は、それ自体公知あるいはそれに準じた方法により製造  
 することができる。例えば、ジャーナル オブ ジ オーガニック ケミスト  
 15 リー (J. Org. Chem.), 34, 2235 (1969), ジャーナル オブ ジ  
 オーガニック ケミストリー (J. Org. Chem.), 54, 5574 (1989),  
 テトラヘドロン レターズ (Tetrahedron Lett.), 35, 3023 (1977),  
 プリティン オブ ザ ケミカル ソサイティー オブ ジャパン (Bull. Chem.  
 Soc. Jpn.), 56, 2300 (1983)、インディアン ジャーナル オブ  
 20 ケミストリー (Indian. J. Chem.), 2, 211 (1964)、インディアン ジャー  
 ナル オブ ケミストリー (Indian. J. Chem.), 12, 247 (1974)、ブレティ  
 ン オブ ザ ケミカル ソサイエティー オブ ジャパン (Bull. Chem.  
 Soc., Jpn.), 43, 1824 (1970)、ケミカル ファマシューティカル ブレ  
 ティン (Chem. Pharm. Bull.), 20, 1328 (1972)、ケミカル ファマシュー

ティカル プレティン (Chem. Pharm. Bull.), 27, 1982 (1979)、ヘルベチ  
カ ヒミカ アクタ (Helv. Chem. Acta), 46, 1696 (1963)、シンセシス  
(Synthesis), 541 (1979)、U. S. 3,682,962、U. S. 3,911,126., Ger. Offen.  
2,314,392., Ger. 1,545,805、ジャーナル オブ ケミカル ソサイエティー  
5 (J. Chem. Soc.), 1381(1949)、カナディアン ジャーナル オブ ケミスト  
リー (Can. J. Chem.), 42, 2904(1964)、ジャーナル オブ オーガニッ  
ク ケミストリー (J. Org. Chem.), 28, 3058(1963)、ジャーナル オブ アメリ  
カン ケミカル ソサイエティー (J. Am. Chem. Soc.), 76, 3194(1954), 87,  
1397(1965), 88, 4061(1966)、特開昭49-41539等に記載の方法ある  
10 はそれに準じた方法に従って製造することができる。

工程 (b d) において、化合物 (V I I I b) の還元反応により、化合物 (I  
X b) を製造することができる。

本反応は、適当な還元反応 (例えば、遷移金属触媒を用いた接触還元反応、  
酸性溶媒中スズ等の金属をもちいた還元反応等) を用いて行うことができる。

15 具体的には、公知の方法、例えば、オーガニック シンセシス (Organic  
Synthesis), Coll. Vol. 5, 829-833 (1973)、オーガニック シンセシス (Organic  
Synthesis), Coll. Vol. 1, 455 (1941)、ジャーナル オブ ジ アメリカン  
ケミカル ソサイエティー (J. Am. Chem. Soc.), 66, 1781 (1944) に記載  
された方法あるいはそれに準じた方法等で行うことができる。

20 工程 (b e) において、化合物 (I X b) と、化合物 (X b) の縮合反応に  
より、化合物 (I V b) を製造することができる。

化合物 (I X b) と化合物 (X b) の縮合反応は、例えば化合物 (I I) と  
化合物 (I I I) の縮合反応と同様に行うことができる。

さらに、化合物 (I V b) は、化合物 (I X b) を原料として用いて、例え  
25 ば還元アルキル化による方法 (例えば、ジャーナル オブ ジ アメリカン・  
ケミカル ソサイエティー (J. Am. Chem. Soc.), 87, 2767 (1965)、オーガニ  
ック シンセシス (Organic Synthesis), Coll. Vol. 4, 283-285 (1963) に記  
載の方法等) またはマイケル付加反応による方法 (例えば、ヘルベチカ ヒミ  
カ アクタ (Helv. Chem. Acta), 43, 1898 (1960)、ジャーナル オブ オー

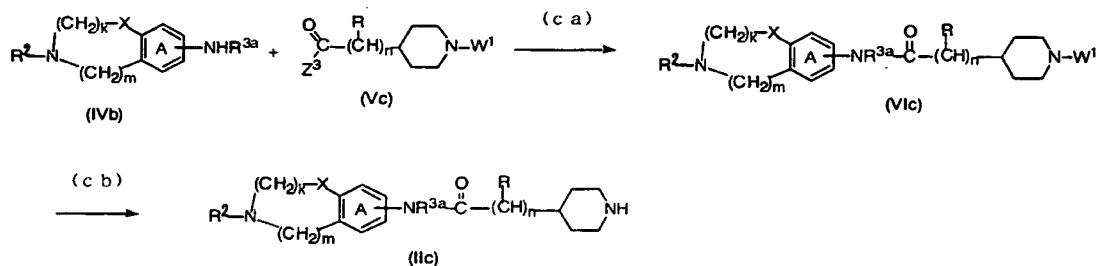
ガニック ケミストリー(J. Org. Chem.), 39, 2044 (1974)、シンセシス (Synthesis), 5, 375 (1981) に記載の方法等) あるいはそれらに準じた方法等によっても製造することができる。

1-3) 原料化合物 (I I) のうち、—L—が—NR<sup>3a</sup>CO—である化合物 (I I c) またはその塩は、以下の反応式 3 により製造することができる。  
すなわち、

工程 (c a) : 化合物 (I V b) と式 (V c) [式中、Z<sup>3</sup>は脱離基を、その他の記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (以下、化合物 (V c) と略称することもある) のアミド化反応、

10 工程 (c b) : 式 (V I c) [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (以下、化合物 (V I c) と略称することもある) の脱保護反応を、順次行うことにより、化合物 (I I c) を製造することができる。

[反応式 3]



15 工程 (c a) において、化合物 (I V b) と化合物 (V c) のアミド化反応により、化合物 (V I c) を製造することができる。

Z<sup>3</sup>で示される脱離基としては、例えばハロゲン原子 (例えば塩素、臭素、ヨウ素)、C<sub>1-6</sub>アルキルオキシ基 (例えば、メトキシ、エトキシ、ベンジルオキシ)、C<sub>6-10</sub>アリールオキシ基 (例えばフェノキシ、p-ニトロフェノキシ)、  
20 ヒドロキシル基等が用いられる。特に、例えばハロゲン原子 (好ましくは、塩素等)、ヒドロキシル基等が好ましく用いられる。

化合物 (I V b) と化合物 (V c) のアミド化反応は、適当な縮合剤や塩基を用いても行うことができる。例えば、Z<sup>3</sup>がヒドロキシル基の場合、適当な縮合剤、例えばペプチド化学の分野で一般的に用いられる縮合剤、特に、ジシク

ロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド等のカルボジイミド類、ジフェニルホスホリルアジド、シアノホスホン酸ジエチル等のホスホン酸類、1-1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール等のホスゲン等価体等を用いて、本アミド化反応を行うことができる。該縮合剤の使用量は、化合物(IVb) 1ミリモルに対して通常約1当量乃至約5当量、好ましくは約1当量乃至約1.5当量である。

また、例えば、Z<sup>3</sup>がハロゲン原子の場合、適当な塩基、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン等を用いて、反応を行うのが好ましい。該塩基の使用量は、化合物(IVb)に対して通常約1当量乃至約10当量、好ましくは約1当量乃至約2当量である。

工程(c b)において、化合物(VIc)を脱保護反応に付し、W<sup>1</sup>を除去することにより、式(IIc)〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物を製造することができる。

脱保護反応は、例えば化合物(VIa)の脱保護反応と同様の方法で行うことができる。

1-4) 原料化合物(II)のうち、-L-が-S-、-SO-または-SO<sub>2</sub>-である化合物(IId)またはその塩は、以下の反応式4-1により製造することができる。すなわち、

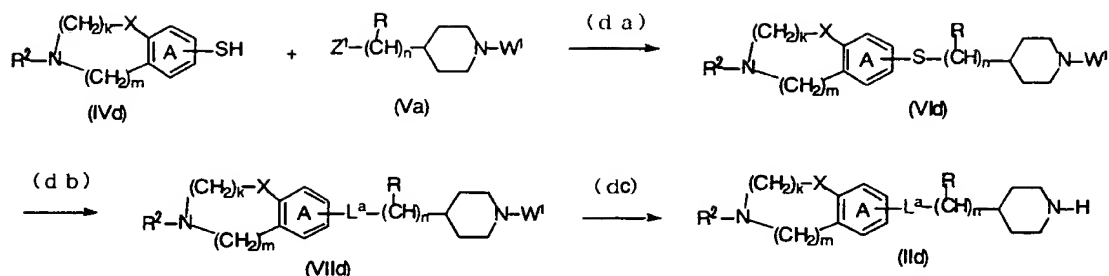
工程(da)：式(IVd)〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物(以下、化合物(IVd)と略称することもある)と化合物(Va)の縮合反応、

工程(db)：式(VId)〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物(以下、化合物(VId)と略称することもある)の必要に応じた酸化反応、および

工程(dc)：式(VIId)〔式中、-L<sup>b</sup>-は-S-、-SO-または-SO<sub>2</sub>-を示し、他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物(以下、化合物(VIId)と略称することもある)の脱保護反応を、順次行うことによって、化合物(IId)を製造することができる。

〔反応式4-1〕





工程 (d a) において、化合物 (IV d) と化合物 (Va) の縮合反応によって、化合物 (VI d) を製造することができる。

- 化合物 (IV d) と化合物 (Va) の縮合反応は、例えば化合物 (II) と化合物 (III) の縮合反応と同様に行うことができる。具体的には、例えば
- 5 N, N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、塩基として、例えば炭酸カリウム、水素化ナトリウム等の存在下に行うことができる。該塩基の使用量としては、化合物 (Va) に対して、約 1 当量乃至約 3 当量が好ましい。

- 工程 (d b) において、化合物 (VI d) は必要に応じて酸化反応を行うことによって、化合物 (VII d) を製造することができる。
- 10

- 酸化剤としては、スルフィドの酸化剤として用いられるものであればいずれでも用いることができるが、好ましくは、例えばメタクロロ過安息香酸、過酢酸、過酸化水素、アルカリ金属過ヨウ素酸塩等が用いられる。特に好ましくは、メタクロロ過安息香酸および過酸化水素等が用いられる。該酸化剤の使用量は、
- 15 S の SO への酸化の場合、化合物 (VI d) に対して、約 1 当量乃至約 1.1 当量が特に好ましい。また、S の SO<sub>2</sub> への酸化の場合、化合物 (VI d) に対して、約 2 - 2.5 当量が特に好ましい。本反応の溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、酢酸、酢酸エチル等が好ましい。

- 工程 (d c) において、化合物 (VII d) を脱保護反応に付し、W<sup>1</sup> を除去することにより、化合物 (II d) を製造することができる。
- 20

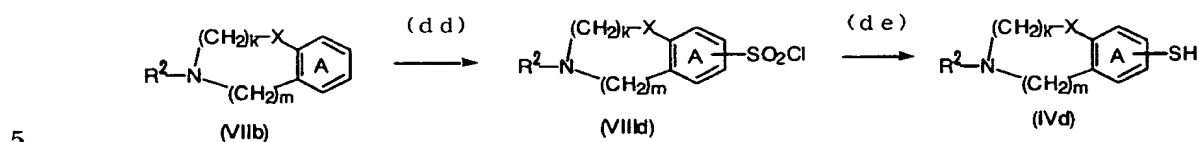
本反応は、例えば化合物 (VI a) の脱保護反応と同様に行うことができる。

工程 (d a) の原料化合物 (IV d) またはその塩は、以下の反応式 4-2 により製造することができる。すなわち、

工程 (d d) : 化合物 (VII b) のクロロスルホン化反応、および

工程 (d e) : 式 (V I I I d) [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (以下、化合物 (V I I I d) と略称することもある) の還元反応によって、化合物 (I V d) を製造することができる。

[反応式 4-2]



工程 (d d) において、化合物 (V I I b) をクロロスルホニル化することで化合物 (V I I I d) を製造することができる。

本クロロスルホニル化反応の試薬としては、例えばクロロスルホン酸、スル  
フリルクロリド、二酸化硫黄-塩化銅等を用いることができる。特にクロス  
10 ルホン酸等が好ましい。該クロロスルホニル化試薬の使用量としては、約 1 当  
量乃至大過剰量である。本反応は、無溶媒でも溶媒を用いても行うことができ  
る。溶媒を用いて行う場合に用いる溶媒としては、例えばジクロロメタン、1,  
2-ジクロロエタン、二硫化炭素等が好ましい。無溶媒での反応が特に好まし  
い。反応温度としては、約 -20℃ 乃至約 100℃ が好ましい。

15 また、クロロスルホニル基は、反応可能な位置のいずれにも導入されるが、  
例えば、A 環が無置換、X が結合手かつ  $k=m=2$  の場合、7 位が主にクロロ  
スルホニル化される。しかし、6 位がクロロスルホニル化された化合物も生成、  
分離することができる。

20 工程 (d e) において、化合物 (V I I I d) を還元することで化合物 (I  
V d) を製造することができる。

本還元反応は、適当な還元条件、例えば亜鉛-酢酸、スズ-塩酸等金属と酸  
の組み合わせ、遷移金属触媒を用いた接触還元反応、あるいは水素化リチウム  
アルミニウム等金属水素化物等により行うことができる。特に好ましくは、亜  
鉛-酢酸を用いた還元反応である。

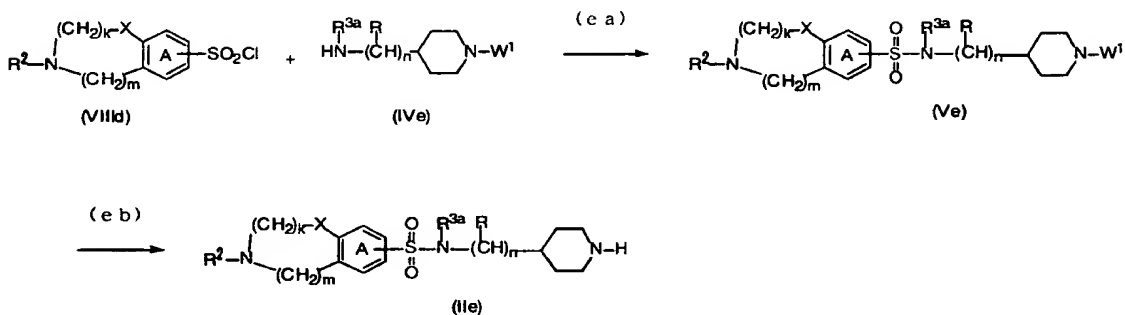
25 1-5) 原料化合物 (I I) のうち、-L- が  $-\text{SO}_2\text{NR}^3-$  である化合  
物 (I I e) またはその塩は、以下の反応式 5 により製造することができる。

すなわち、

工程 (e a) : 化合物 (V I I I d) と式 (I V e) [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (以下、化合物 (I V e) と略称することもある) の縮合反応、および

- 5 工程 (e b) : 式 (V e) [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (以下、化合物 (V e) と略称することもある) の脱保護反応を、順次行うことにより、化合物 (I I e) を製造することができる。

[反応式 5]



- 10 工程 (e a) において、化合物 (V I I I d) と化合物 (I V e) の縮合反応によって、化合物 (V e) を製造することができる。

化合物 (V I I I d) と化合物 (I V e) の縮合反応は、例えば化合物 (I V b) と化合物 (V c) のアミド化反応と同様に行うことができる。

- 15 化合物 (I V e) またはその塩は、それ自体公知の方法あるいはそれに準じた方法により製造することができる。例えば、ジャーナル オブ ジ メディ シナル ケミストリー (J. Med. Chem.), 33, 1880 (1990) 等に記載またはそれに準じた方法により製造することができる。

- 20 工程 (e b) において、化合物 (V e) を脱保護反応に付し、W<sup>1</sup>を除去することにより、式 (I I e) [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物を製造することができる。

本脱保護反応は、例えば化合物 (V I a) の脱保護反応と同様に行うことができる。

1-6) 原料化合物 (I I) のうち、-L-が-SO<sub>2</sub>NHCONR<sup>3a</sup>-である化合物 (I I f) またはその塩は、以下の反応式 6 により製造することが

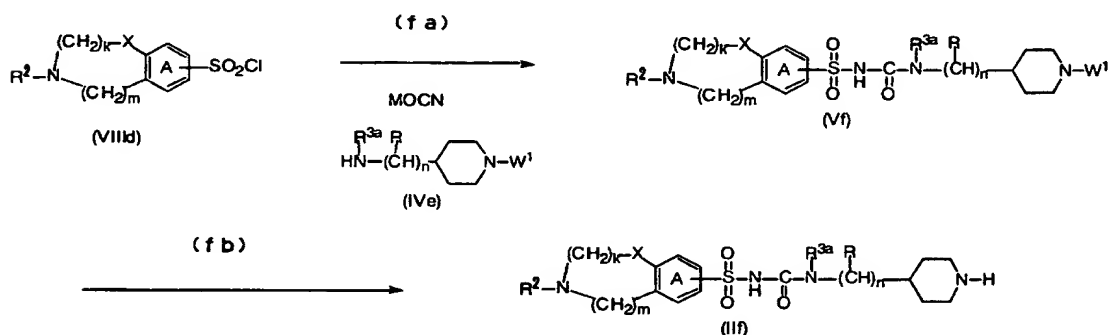
できる。すなわち、

工程 (f a) : 化合物 (V I I I d) と化合物 (I V e) の縮合反応、および

工程 (f b) : 式 (V f) [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (以下、化合物 (V f) と略称することもある) の脱保護反応を、順

5 次行うことにより、化合物 (I I f) を製造することができる。

[反応式 6]



工程 (f a) において、化合物 (V I I I d) に、アルカリ金属イソシアン  
酸塩 ( $\text{MOCN}$ ; ここで M はアルカリ金属を示す。) を作用させた後、化合物  
10 (I V e) を反応させることによって、化合物 (V f) を製造することができ  
る。本反応は、例えば欧州特許 (E P-7 5 9 4 3 1)、特開平 7-1 1 8 2 6  
7 等に記載またはそれに準じた方法で製造することができる。

化合物 (V I I I d) とアルカリ金属イソシアン酸塩の反応は、必要に応じ  
て塩基の存在下で行われる。用いられる塩基としては、特にピリジン、トリエ  
15 チルアミン等が好ましい。該塩基の使用量は、化合物 (V I I I d) に対して、  
約 1 当量乃至約 5 当量が好ましい。反応溶媒としては、特にアセトニトリル等  
が好ましく用いられる。アルカリ金属としては、例えば、カリウム等が好まし  
く用いられる。

工程 (f b) において、化合物 (V f) を脱保護反応に付し、 $\text{W}^1$  を除去する  
20 ことにより、化合物 (I I f) を製造することができる。

本反応は、例えば化合物 (V I a) の脱保護反応と同様に行うことができる。

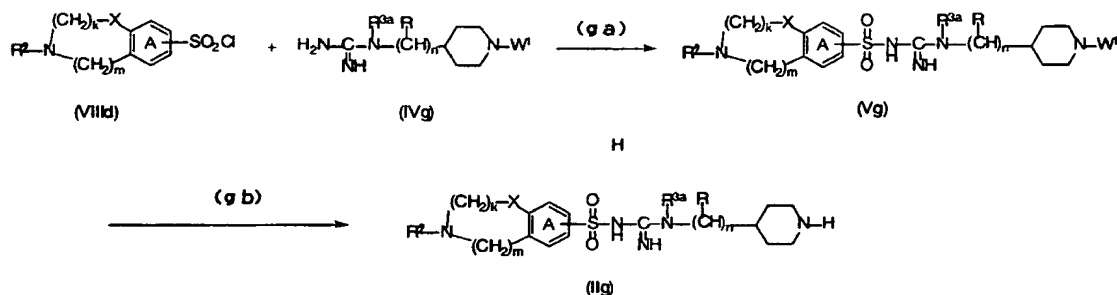
1-7) 原料化合物 (I I) のうち、 $-\text{L}-$  が  $-\text{SO}_2\text{NHC}(=\text{NH})\text{N}$   
 $\text{R}^{3a}-$  である化合物 (I I g) またはその塩は、以下の反応式 7 により製造す

ることができる。すなわち、

工程 (g a) : 化合物 (V I I I d) と式 (I V g) [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (以下、化合物 (I V g) と略称することもある) の縮合反応、および

- 5 工程 (g b) : 式 (V g) [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (以下、化合物 (V g) と略称することもある) の脱保護反応を、順次行うことにより、化合物 (I I g) を製造することができる。

[反応式 7]



- 10 工程 (g a) において、化合物 (V I I I d) と化合物 (I V g) の縮合反応によって、化合物 (V g) を製造することができる。

化合物 (V I I I d) と化合物 (I V g) の縮合反応は、例えば化合物 (I V b) と化合物 (V c) のアミド化反応と同様に行うことができる。

- 化合物 (I V g) は、化合物 (I V e) を用いて、自体公知またはそれに準じた方法により、製造することができる。例えば、化合物 (I V e) に S-メチルイソチオウレアを作用させる方法 (例えば、ジャーナル オブ ジ オーガニック ケミストリー (J. Org. Chem.) 13, 924 (1948) に記載の方法等)、シアナミドを作用させる方法 (例えば、ヘルベチカ ヒミカ アクタ (Helv. Chem. Acta), 29, 324 (1946) に記載の方法等)、および 1, 3-ビス (t-ブトキシカルボニル)-2-メチル-2-チオプソイドウレア (1, 3-Bis(tert-butoxycarbonyl)-2-methyl-2-thiopseudourea) を作用させる方法 (例えば、テトラヘドロン レターズ (Tetrahedron Lett.), 33, 6541-6542 (1992)、ジャーナル オブ ジ オーガニック ケミストリー (J. Org. Chem.), 52,
- 15
- 20

1700-1703 (1987)に記載の方法等)等によって化合物 (I V g) を製造することができる。

工程 (g b) において、化合物 (V g) を脱保護反応に付し、 $W^1$  を除去することにより、式 (I I g) [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物を製造することができる。

本反応は、例えば化合物 (V I a) の脱保護反応と同様に行うことができる。

1-8) 原料化合物 (I I) のうち、-L-が

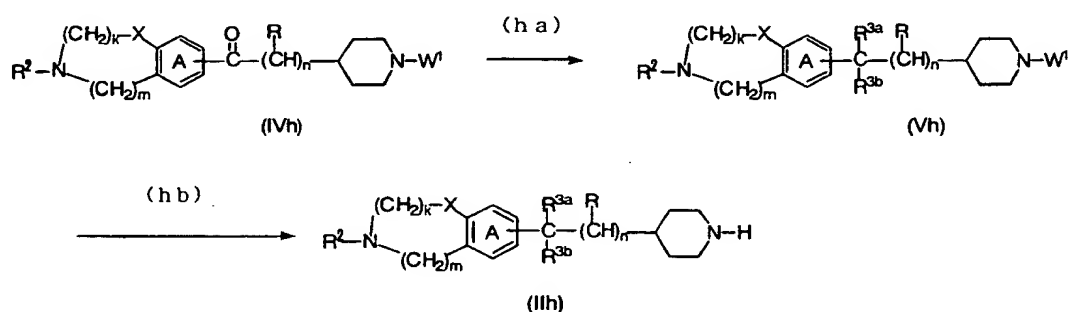


である化合物 (I I h) またはその塩は、以下の反応式 8 により製造することができる。すなわち、

工程 (h a) : 式 (I V h) [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (以下、化合物 (I V h) と略称することもある) のカルボニル基の変換反応、および

工程 (h b) : 式 (V h) [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (以下、化合物 (V h) と略称することもある) の脱保護反応を、順次行うことにより、化合物 (I I h) を製造することができる。

[反応式 8]



工程 (h a) において、化合物 (I V h) を適当な試薬と反応させることにより、カルボニル基を変換して、化合物 (V h) を製造することができる。

カルボニル基の変換反応に使用される試薬としては、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム、トリエチルシラン等の還元剤、例えばアルキルリチウム、アルキルマグネシウムハライド等の有機金属試薬、そ

の他、例えばシアン化水素等の求核反応剤等が用いられる。

具体的には、カルボニル基の $\text{—CH(OH)—}$ や $\text{—CH}_2\text{—}$ への変換は、例えば水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム、トリエチルシラン等の還元剤を用いて、適当な還元条件下（例えば、トリエチルシラン—トリフルオロ酢酸、水素化リチウムアルミニウム—塩化アルミニウム、亜鉛—塩酸等の組み合わせ等）、行うことができる。

本反応は、例えば、リダクション ウィズ コンプレックス メタル ヒドリドズ (Reduction with Complex Metal Hydrides) Interscience, New York (1956)、ケミカル ソサイエティー レビューズ (Chem. Soc. Rev.), 5, 23 (1976)、シンセシス (Synthesis), 633 (1974)、ジャーナル オブ ジ アメリカン ケミカル ソサイエティー (J. Am. Chem. Soc.) 91, 2967 (1969)、ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー (J. Org. Chem.), 29, 121 (1964)、オーガニック リアクションズ (Org. Reactions), 1, 155 (1942)、アンゲバンテ ヘミー (Angew. Chem.), 71, 726 (1956)、シンセシス (Synthesis), 633 (1974)、  
15 ジャーナル オブ ジ アメリカン ケミカル ソサイエティー (J. Am. Chem. Soc.), 80, 2896 (1958)、オーガニック リアクションズ (Org. Reactions), 4, 378 (1948)、ジャーナル オブ ジ アメリカン ケミカル ソサイエティー (J. Am. Chem. Soc.), 108, 3385 (1986)等に記載あるいはそれに準じた方法等で行うことができる。

20 また、カルボニル基の $\text{—CR}^{3\text{C}}(\text{OH})\text{—}$ （ここで $\text{R}^{3\text{C}}$ は、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル基を示す。）への変換は、例えばアルキルリチウム、アルキルマグネシウムハライド等の有機金属試薬を用いて、例えばグリニャール リアクションズ オブ ノンメタリック サブスタンスズ (Grignard Reactions of Nonmetallic Substances), Prentice-Hall: Englewood Cliffs, NJ, 1954, pp. 138-528、オルガノリチウム メソッズ (Organolithium Methods), Academic Press: New York, 1988, pp. 67-75 等に記載あるいはそれに準じた方法等で行うことができる。

また、その他に、アドバンスド オーガニック ケミストリー (Advanced Organic Chemistry), 5th ed. Wiley-Interscience: New York, 1992, pp. 879-981 等に記載あるいはそれに準じた方法等で、カルボニル基の変換を行うことがで

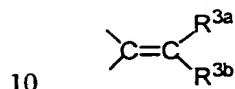
きる。

化合物 (IVh) は、自体公知あるいはそれに準じた方法、例えば特開平 5—140149、特開平 6—206875、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (J. Med. Chem.), 37, 2292 (1994) 等に記載あるいはそれに準じた方法等で製造することができる。

工程 (hb) において、化合物 (Vh) を脱保護反応に付し、 $W^1$  を除去することにより、化合物 (IIh) を製造することができる。

本反応は、例えば化合物 (VIa) の脱保護反応と同様に行うことができる。

1—9) 原料化合物 (II) のうち、—L—が

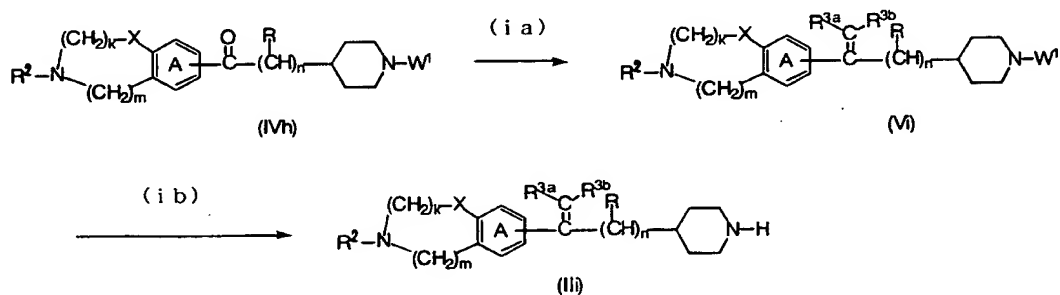


である化合物 (IIi) またはその塩は、以下の反応式 9 により製造することができる。すなわち、

工程 (ia) : 化合物 (IVh) のカルボニル基の変換反応、および

15 工程 (ib) : 式 (Vi) [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (以下、化合物 (Vi) と略称することもある) の脱保護反応を、順次行うことにより、化合物 (IIi) を製造することができる。

[反応式 9]



20 工程 (ia) において、化合物 (IVh) を適当な試薬と反応させることにより、カルボニル基を変換して、化合物 (Vi) を製造することができる。

カルボニル基の変換反応としては、例えば、ウィティッヒ (Wittig) 反応、ホーナー—ワズワース—エモンズ (Horner-Wadsworth-Emmons) 反応、ピーターソン (Peterson) オレフィン化反応、クネーベナーゲル (Knoevenagel) 反応等が挙げられ、試薬としてはそれら反応に用いられる一般的な試薬が用いられる。

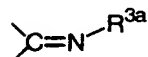


本反応は、例えば、アドバンスド オーガニック ケミストリー (Advanced Organic Chemistry), 5th ed. Wiley-Interscience: New York, 1992, pp. 879-981、  
 オーガニック シンセシス (Organic Synthesis), coll. vol. 5, 751 (1973)、  
 オーガニック シンセシス (Organic Synthesis), coll. vol. 5, 509 (1973)、  
 5 シンセシス (Synthesis), 384 (1984)、オーガニック リアクションズ (Org. Reactions), 15, 204 (1967) 等に記載あるいはそれに準じた方法等で行うことができる。

工程 (i b) において、化合物 (V i) を脱保護反応に付し、 $W^1$  を除去することにより、化合物 (I I i) を製造することができる。

10 本反応は、例えば化合物 (V I a) の脱保護反応と同様に行うことができる。

1—10) 原料化合物 (I I) のうち、 $-L-$ が

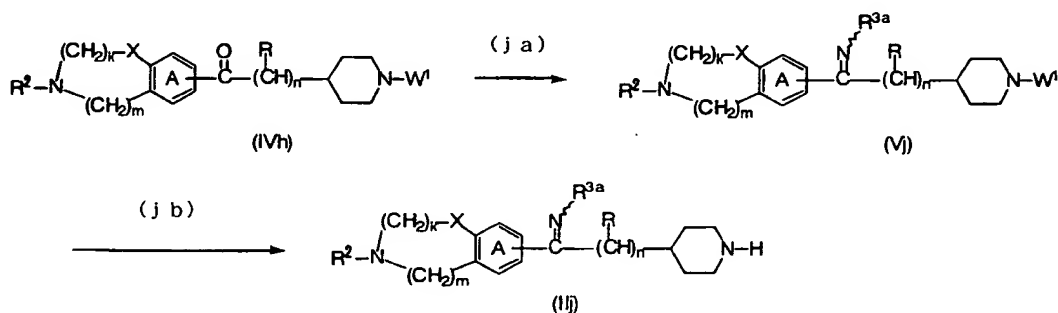


である化合物 (I I j) またはその塩は、以下の反応式 10 により製造することができる。すなわち、

15 工程 (j a) : 化合物 (I V h) のカルボニル基の変換反応、および

工程 (j b) : 式 (V j) [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (以下、化合物 (V j) と略称することもある) の脱保護反応を、順次行うことにより、化合物 (I I j) を製造することができる。

[反応式 10]



20

工程 (j a) において、化合物 (I V h) を適当な試薬と反応させることにより、カルボニル基を変換して、化合物 (V j) を製造することができる。

カルボニル基の変換反応に用いられる試薬としては、例えば、置換されていてもよいヒドラジンや置換されていてもよいヒドロキシルアミン等が挙げられ

る。該置換基としては、 $C_{1-6}$ アルキル基等が用いられる。

本反応は、例えば、アドバンスド オーガニック ケミストリー (Advanced Organic Chemistry), 5th ed. Wiley-Interscience: New York, 1992, pp. 904-907、  
 5 オーガニック ファンクショナル グループ プレパレーションズ (Organic Functional Group Preparations), vol. III, Academic(1983)、ロッド ケミ  
 ストリー オブ カーボン カンパウンドズ (Rodd's Chemistry of Carbon Compounds), vol. I, part C, Elsevier Publishing co. (1965) 等に記載ある  
 いはそれに準じた方法等で行うことができる。

10 工程 (j b) において、化合物 (V j) を脱保護反応に付し、 $W^1$  を除去することにより、化合物 (I I j) を製造することができる。

本反応は、例えば化合物 (V I a) の脱保護反応と同様に行うことができる。

1-11) 原料化合物 (I I) のうち、 $-L-$ が

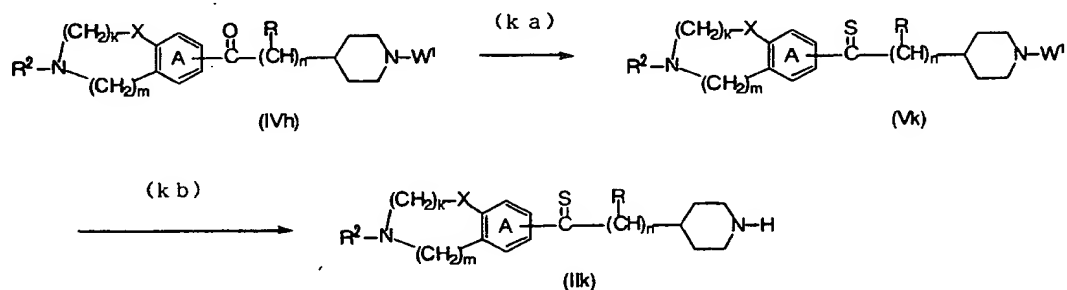


15 である化合物 (I I k) またはその塩は、以下の反応式 11 により製造することができる。すなわち、

工程 (k a) : 化合物 (I V h) のカルボニル基の変換反応、および

工程 (k b) : 式 (V k) [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (以下、化合物 (V k) と略称することもある) の脱保護反応を、順次行うことにより、化合物 (I I k) を製造することができる。

20 [反応式 11]



工程 (k a) において、化合物 (I V h) を適当な試薬と反応させることにより、カルボニル基をチオカルボニル基に変換して、化合物 (V k) を製造することができる。

カルボニル基のチオカルボニル基への変換に用いられる試薬としては、例えば、ローソン(Lawesson)試薬、五硫化二リン、硫化水素—塩酸等一般的な硫化試薬が挙げられる。

本反応は、シンセシス(Synthesis), 7, 543 (1991)、ジャーナル オブ ジ  
5 アメリカン ケミカル ソサイエティー(J. Am. Chem. Soc.), 106, 934 (1984)、  
ジャーナル オブ ジ アメリカン ケミカル ソサイエティー(J. Am. Chem.  
Soc.) 68, 769 (1946)等に記載あるいはそれに準じた方法等で行うことができる。

10 工程(k b)において、化合物(V k)を脱保護反応に付し、W<sup>1</sup>を除去することにより、化合物(I I k)を製造することができる。

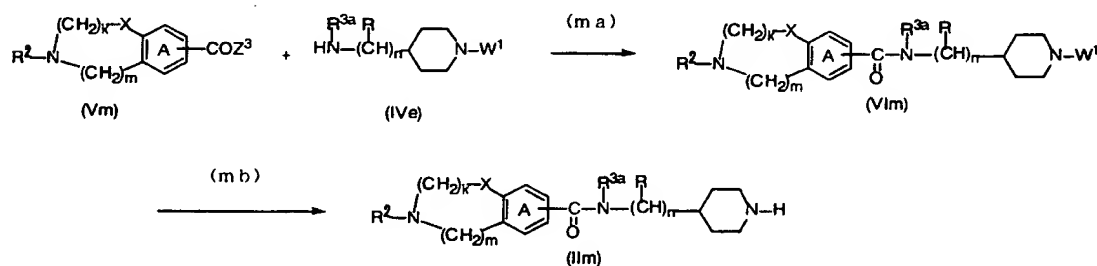
本反応は、例えば化合物(V I a)の脱保護反応と同様に行うことができる。

1—12) 原料化合物(I I)のうち、—L—が—CONR<sup>3a</sup>—である化合物(I I m)またはその塩は、以下の反応式12—1により製造することができる。すなわち、

15 工程(m a)：式(V m)〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物(以下、化合物(V m)と略称することもある)と化合物(I V e)の縮合反応、および

工程(m b)：式(V I m)〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物(以下、化合物(V I m)と略称することもある)の脱保護反応を、  
20 順次行うことにより、化合物(I I m)を製造することができる。

〔反応式12—1〕



工程(m a)において、化合物(V m)と化合物(I V e)の縮合反応によって、化合物(V I m)を製造することができる。

25 化合物(V m)と化合物(I V e)の反応は、例えば化合物(I V b)と化

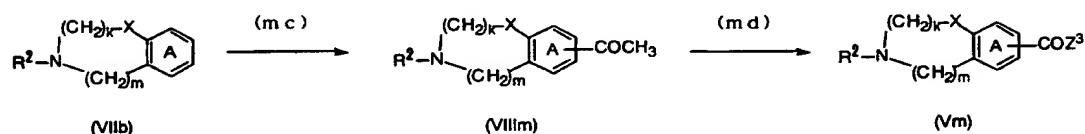
合物 (Vc) のアミド化反応と同様に行うことができる。

工程 (mb) において、化合物 (VIIm) を脱保護反応に付し、W<sup>1</sup> を除去することにより、化合物 (IIIm) を製造することができる。

本反応は、例えば化合物 (VIa) の脱保護反応と同様に行うことができる。

- 5 また、工程 (ma) の原料化合物 (Vm) は、以下の反応式 12-2 により製造することができる。すなわち、工程 (mc) : 化合物 (VIIb) のアセチル化反応、および工程 (md) : 式 (VIIIm) [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (以下、化合物 (VIIIm) と略称することもある) の酸化反応および必要に応じた官能基変換を、順次行うことにより、化合物 (Vm) を製造することができる。

[反応式 12-2]



工程 (mc) において、化合物 (VIIb) をアセチル化することにより、化合物 (VIIIm) を製造することができる。

- 15 本反応は、一般的なフリーデルクラフツ (Friedel-Crafts) 反応の条件によって行うことができる。アセチル化の試薬としては、塩化アセチルや無水酢酸等が用いられる。具体的には、例えば特開平 5-140149、特開平 6-206875、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (J. Med. Chem.), 37, 2292 (1994) 等に記載の方法あるいはそれに準じた方法等で製造することができる。
- 20 アセチル基は、反応可能な位置のいずれにも導入されるが、例えば、A 環が置換基を有しないベンゼン環、X が結合手、k = 3 かつ m = 1 の場合、8 位が主にアセチル化される。しかし、他の位置 (6、7 および 9 位) がアセチル化された化合物も生成、分離することができる。

- 25 工程 (md) において、化合物 (VIIIm) を酸化することにより、化合物 (Vm)、特に Z<sup>3</sup> がヒドロキシル基である化合物を製造することができる。

本反応に用いられる酸化剤としては、例えば、次亜塩素酸塩、次亜臭素酸塩、あるいは適当な塩基 (例えば、水酸化ナトリウム等) の共存下でのハロゲン単

体（例えば、臭素、ヨウ素等）等が挙げられる。本反応は具体的には、例えば  
 オーガニック シンセシス (Org. Synthesis), Coll. Vol. 2, 428 (1943)、ジ  
 ャーナル オブ ジ アメリカン ケミカル ソサイエティー (J. Am. Chem.  
 Soc.), 66, 894 (1944) 等に記載の方法あるいはそれに準じた方法等で行うこと  
 5 ができる。

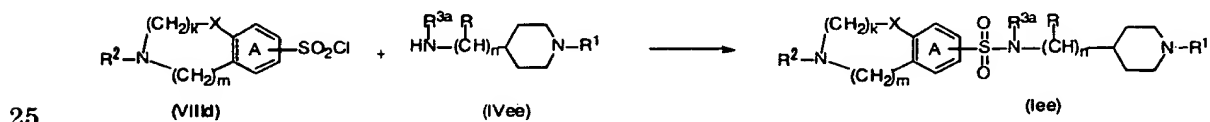
また、必要に応じて、 $Z^3$  がヒドロキシル基である化合物 (Vm) のヒドロキ  
 シル基を官能基変換することにより、 $Z^3$  がハロゲン原子（例えば塩素、臭素、  
 ヨウ素）、 $C_{1-6}$  アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ等）、 $C_{7-16}$  ア  
 ラルキルオキシ基（例えば、ベンジルオキシ等）、または  $C_{6-10}$  アリールオキ  
 10 シ基（例えばフェノキシ、*p*-ニトロフェノキシ等）である化合物 (Vm) に  
 変換することができる。

官能基変換の方法は、例えば、アドバンスド オーガニック ケミストリー  
 (Advanced Organic Chemistry), 5th ed. Wiley-Interscience: New York, 1992,  
 pp. 393-396, 437-438、コンプリヘンシブ オーガニック トランスフォーメー  
 15 ションズ (Comprehensive Organic Transformations), VCH Publishers Inc.  
 (1989) 等に記載の方法あるいはそれに準じた方法等で行うことができる。

2) また、化合物 (I) は、以下の方法等によっても製造することができる。  
 る。

2-1) 化合物 (I) のうち、 $-L-$  が  $-SO_2NR^{3a}-$  である化合物 (I  
 20 e e) またはその塩は、以下の反応式 2-1 により製造することができる。す  
 なわち、化合物 (VIII d) と式 (IV e e) [式中、各記号は前記と同意  
 義を示す。] で表される化合物（以下、化合物 (IV e e) と略称することも  
 ある）の縮合反応によって、化合物 (I e e) を製造することができる。

[反応式 2-1]

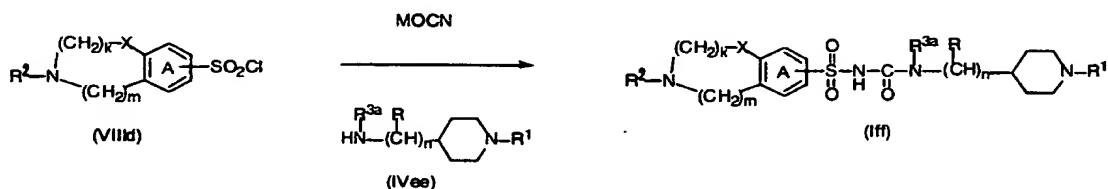


化合物 (VIII d) と化合物 (IV e e) の縮合反応は、例えば化合物 (I  
 V b) と化合物 (V c) のアミド化反応と同様に行うことができる。

化合物 (I V e e) またはその塩は、それ自体公知あるいはそれに準じた方法により製造することができる。例えば、ジャーナル オブ ジ メディシナル ケミストリー (J. Med. Chem.), 33, 1880 (1990) 等に記載の方法またはそれに準じた方法により製造することができる。

- 5      2-2) 化合物 (I) のうち、 $-L-$  が  $-\text{SO}_2\text{NHCONR}^{3a}-$  である化合物 (I f f) またはその塩は、以下の反応式 2-2 により製造することができる。すなわち、化合物 (V I I I d) に、アルカリ金属イソシアナ酸塩 (M O C N ; ここで M はアルカリ金属を示す。) を作用させた後、化合物 (I V e e) を反応させることによって、式 (I f f) [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物を製造することができる。

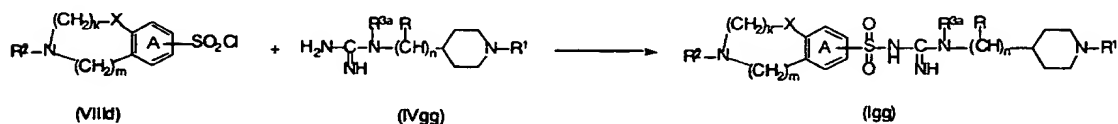
[反応式 2-2]



本反応は、例えば前記 1-6) で述べた、化合物 (V I I I d) と化合物 (I V e e) の縮合反応と同様に行うことができる。

- 15      2-3) 化合物 (I) のうち、 $-L-$  が  $-\text{SO}_2\text{NHC}(=\text{NH})\text{NR}^{3a}-$  である化合物 (I g g) またはその塩は、以下の反応式 2-3 により製造することができる。化合物 (V I I I d) と式 (I V g g) [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (以下、化合物 (I V g g) と略称することもある) の縮合反応によって、化合物 (I g g) を製造することができる。

[反応式 2-3]



化合物 (V I I I d) と化合物 (I V g g) の縮合反応は、例えば化合物 (I V b) と化合物 (V c) のアミド化反応と同様に行うことができる。

化合物 (IV g g) は、化合物 (IV e e) を用いて、化合物 (IV g) と同様にして製造することができる。

2-4) 化合物 (I) のうち、-L-が



- 5 である化合物 (I h h) またはその塩は、以下の反応式 2-4 により製造することができる。すなわち、式 (IV h h) [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (以下、化合物 (IV h h) と略称することもある) を適当な試薬と反応させることにより、カルボニル基を変換して、式 (I h h) [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物を製造することができる。

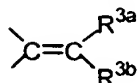
[反応式 2-4]



本反応は、例えば前記 1-8) で述べた、化合物 (IV h) の化合物 (V h) への変換反応と同様にして行うことができる。

- 15 化合物 (IV h h) は、自体公知あるいはそれに準じた方法、例えば特開平 5-140149、特開平 6-206875、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (J. Med. Chem.), 37, 2292 (1994) 等に記載の方法あるいはそれに準じた方法等で製造することができる。

2-5) 化合物 (I) のうち、-L-が



20

である化合物 (I i i) またはその塩は、以下の反応式 2-5 により製造することができる。すなわち、化合物 (IV h h) を適当な試薬と反応させることにより、カルボニル基を変換して、式 (I i i) [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物を製造することができる。

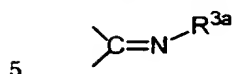
25 [反応式 2-5]

68



本反応は、例えば前記 1—9) で述べた、化合物 (IVh) の化合物 (Vi) への変換反応と同様にして行うことができる。

2—6) 化合物 (I) のうち、—L—が



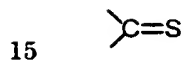
である化合物 (Ijj) またはその塩は、以下の反応式 2—6 により製造することができる。すなわち、化合物 (IVhh) を適当な試薬と反応させることにより、カルボニル基を変換して、式 (Ijj) [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物を製造することができる。

10 [反応式 2—6]



本反応は、例えば前記 1—10) で述べた、化合物 (IVh) の化合物 (Vj) への変換反応と同様にして行うことができる。

2—7) 化合物 (I) のうち、—L—が



である化合物 (Ikk) またはその塩は、以下の反応式 2—7 により製造することができる。すなわち、化合物 (IVhh) を適当な試薬と反応させることにより、カルボニル基をチオカルボニル基に変換して、式 (Ikk) [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物を製造することができる。

20 [反応式 2—7]



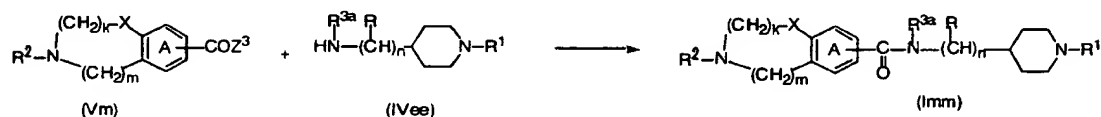
本反応は、例えば前記 1—11) で述べた、化合物 (IVh) の化合物 (V



k) への変換反応と同様にして行うことができる

2-8) 化合物 (I) のうち、 $-L-$  が  $-CONR^{3a}-$  である化合物 (Imm) またはその塩は、以下の反応式 2-8 により製造することができる。すなわち、化合物 (Vm) と化合物 (IVee) の縮合反応によって、式 (Imm) [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物を製造することができる。

[反応式 2-8]



本反応は、例えば化合物 (IVb) と化合物 (Vc) のアミド化反応と同様に行うことができる。

[B] 本項では、化合物 (IA) について詳述する。

式 (IA) 中、A 環で示される「置換基を有していてもよいベンゼン環」の「置換基」としては、例えば、(i) ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基、(ii) ハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、(iii) ニトロ基、(iv) シアノ基、(v) ヒドロキシ基、(vi) ハロゲン化されていてもよい低級アルコキシ基、(vii) アミノ基、(viii) モノ-低級アルキルアミノ基 (例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ等のモノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基等)、(ix) ジ-低級アルキルアミノ基 (例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等のジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基等)、(x) 例えば1個の窒素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子等から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個有していてもよい5ないし7員環状アミノ基 (例えば、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノ等)、(xi) 低級アルキル-カルボニルアミノ基 (例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ等の  $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ基等)、(xii) アミノカルボニルオキシ基、(xiii) モノ-低級アルキルアミノ-カルボニルオキシ基 (例えば、メチルアミノカルボニルオキシ、エチルアミノカルボニル

- オキシ等のモノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ-カルボニルオキシ基等)、(xiv) ジー低級アルキルアミノ-カルボニルオキシ基 (例えば、ジメチルアミノカルボニルオキシ、ジエチルアミノカルボニルオキシ等のジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ-カルボニルオキシ基等)、(xv) 低級アルキルスルホニルアミノ基 (例えば、
- 5 メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、プロピルスルホニルアミノ等の $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基等)、(xvi) 低級アルコキシ-カルボニル基 (例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソブトキシカルボニル等の $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基等)、
- (xvii) カルボキシル基、(xviii) 低級アルキル-カルボニル基 (例えば、メ
- 10 チルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニル等の $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基等)、(xix) カルバモイル基、(xx) モノ-低級アルキル-カルバモイル基 (例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、ブチルカルバモイル等のモノ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基等)、
- (xxi) ジー低級アルキル-カルバモイル基 (例えば、ジエチルカルバモイル、
- 15 ジブチルカルバモイル等のジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基等)、(xxii) 低級アルキル-チオカルボニル基 (例えば、メチルチオカルボニル、エチルチオカルボニル、ブチルチオカルボニル等の $C_{1-6}$ アルキル-チオカルボニル基等)、(xxiii) チオカルバモイル基、(xxiv) モノ-低級アルキル-チオカルバモイル基 (例えば、メチルチオカルバモイル、エチルチオカルバモイル、プロ
- 20 ピルチオカルバモイル、ブチルチオカルバモイル等のモノ- $C_{1-6}$ アルキル-チオカルバモイル基等)、(xxv) ジー低級アルキル-チオカルバモイル基 (例えば、ジエチルチオカルバモイル、ジブチルチオカルバモイル等のジ- $C_{1-6}$ アルキル-チオカルバモイル基等)、(xxvi) フェニル基 [該 (xxvi) フェニル基は、更に、例えば、低級アルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、
- 25 イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ アルキル等)、低級アルコキシ (例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等の $C_{1-6}$ アルコキシ等)、ハロゲン (例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、ヒドロキシ、アミノ、モノ-低級アルキルアミノ (例えば、メチルアミノ、エ

チルアミノ、プロピルアミノ等のモノ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ等)、ジ-低級アルキルアミノ(例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等のジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ等)、ニトロ、低級アルキル-カルボニル(例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニル等のC<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル等)等から選ばれた1ないし4個の置換基を有していてもよい。]等が用いられる。

前記の「ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基」としては、例えば、1ないし3個のハロゲン(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)を有していてもよい低級アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC<sub>1-6</sub>アルキル基等)等があげられ、具体例としては、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブromoエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、プロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5, 5, 5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6, 6, 6-トリフルオロヘキシル等が用いられる。

前記の「ハロゲン化されていてもよい低級アルコキシ基」としては、例えば、1ないし3個のハロゲン(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)を有していてもよい低級アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等のC<sub>1-6</sub>アルコキシ基等)等があげられ、具体例としては、例えばメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、4, 4, 4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等が用いられる。

「置換基を有していてもよいベンゼン環」の「置換基」として好ましくは、低級アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC<sub>1-6</sub>アルキル基等)、低級アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、

n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等のC<sub>1-6</sub>アルコキシ基等)、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、ヒドロキシ基、アミノ基、モノ-低級アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ等のモノ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基等)、ジ-低級アルキルアミノ基(例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等のジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基等)、ニトロ基等が用いられる。

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」は、炭化水素化合物から水素原子を1個除いた基を示し、その例としては、例えば以下のアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基、アラルキル基、これらの組み合わせからなる基等が用いられる。

- (1) アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、sec-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC<sub>1-6</sub>アルキル基等)、
- 15 (2) アルケニル基(例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、sec-ブテニル等のC<sub>2-6</sub>アルケニル基等)、
- (3) アルキニル基(例えば、プロパルギル、エチニル、ブチニル、1-ヘキシニル等のC<sub>2-6</sub>アルキニル基等)、
- (4) シクロアルキル基(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等の単環式C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基等)、
- 20 (5) 架橋環式低級飽和炭化水素基(例えば、ビシクロ〔3.2.1〕オクト-2-イル、ビシクロ〔3.3.1〕ノン-2-イル、アダマンタン-1-イル等の架橋環式C<sub>8-14</sub>飽和炭化水素基)、
- (6) アリール基(例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、ビフェニル、2-インデニル、2-アンスリル等のC<sub>6-14</sub>アリール基等、好ましくはフェニル基等)、
- 25 (7) アラルキル基(例えば、ベンジル、フェニルエチル、フェニルプロピル、フェニルブチル、フェニルペンチル、フェニルヘキシル等のフェニル-C<sub>1-10</sub>アルキル;例えば、 $\alpha$ -ナフチルメチル等のナフチル-C<sub>1-6</sub>アルキル;例えば

ジフェニルメチル、ジフェニルエチル等のジフェニル- $C_{1-3}$ アルキル基等)、

(8) アリール-アルケニル基 (例えばスチリル、シンナミル、4-フェニル-2-ブテニル、4-フェニル-3-ブテニル等のフェニル- $C_{2-12}$ アルケニル等の $C_{6-14}$ アリール- $C_{2-12}$ アルケニル基等)、

- 5 (9) アリール- $C_{2-12}$ アルキニル基 (例えば、フェニルエチニル、3-フェニル-2-プロピニル、3-フェニル-1-プロピニル等のフェニル- $C_{2-12}$ アルキニル等の $C_{6-14}$ アリール- $C_{2-12}$ アルキニル基等)、

- (10) シクロアルキル-低級アルキル基 (例えば、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘ  
10 プチルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルエチル、シクロペンチルエチル、シクロヘキシルエチル、シクロヘブチルエチル、シクロプロピルプロ  
ピル、シクロブチルプロピル、シクロペンチルプロピル、シクロヘキシルプロ  
ピル、シクロヘブチルプロピル、シクロプロピルブチル、シクロブチルブチル、  
シクロペンチルブチル、シクロヘキシルブチル、シクロヘブチルブチル、シク  
15 ロプロピルペンチル、シクロブチルペンチル、シクロペンチルペンチル、シク  
ロヘキシルペンチル、シクロヘブチルペンチル、シクロプロピルヘキシル、シ  
クロブチルヘキシル、シクロペンチルヘキシル、シクロヘキシルヘキシル等の  
 $C_{3-7}$ シクロアルキル- $C_{1-6}$ アルキル基)、

- (11) アリール-アリール- $C_{1-10}$ アルキル基 (例えばビフェニルメチル、ビフ  
20 エニルエチル等)。

- $R^1$ および $R^2$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化  
水素基」として好ましくは、例えば、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、  
 $C_{7-16}$ アラルキル等が用いられる。さらに好ましくは、 $C_{7-16}$ アラルキル基 (例  
えば、ベンジル、フェニルエチル、フェニルプロピル等のフェニル- $C_{1-10}$ ア  
25 ルキル等) 等が用いられる。

$R^1$ および $R^2$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換  
基」としては、(i) ハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、  
(ii) ニトロ基、(iii) シアノ基、(iv) オキソ基、(v) ヒドロキシ基、(vi)  
ハロゲン化されていてもよい低級 ( $C_{1-6}$ ) アルキル基 (例えば、メチル、エチ

ル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、sec-ブチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル等) (vii) ハロゲン化されていてもよい低級 ( $C_{1-6}$ ) アルコキシ基 (例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロピルオキシ、i-プロピルオキシ、n-ブチルオキシ、トリフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ等)、 (viii) ハロゲン化されていてもよい低級 ( $C_{1-6}$ ) アルキルチオ基 (例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、トリフルオロメチルチオ等)、 (ix) アミノ基、 (x) モノ-低級アルキルアミノ基 (例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ等のモノ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基等)、 (xi) ジ-低級アルキルアミノ基 (例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等のジ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基等)、 (xii) 例えば炭素原子と1個の窒素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子等から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個有していてもよい5ないし7員環状アミノ基 (例えば、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノ等)、 (xiii) 低級アルキル-カルボニルアミノ基 (例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ等の $C_{1-6}$  アルキル-カルボニルアミノ基等)、 (xiv) 低級アルキルスルホニルアミノ基 (例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ等の $C_{1-6}$  アルキル-カルボニルアミノ基等)、 (xv) 低級アルコキシ-カルボニル基 (例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル等の $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニル基等)、 (xvi) カルボキシル基、 (xvii) 低級アルキル-カルボニル基 (例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル等の $C_{1-6}$  アルキル-カルボニル基等)、 (xviii) カルバモイル基、 (xix) モノ-低級アルキル-カルバモイル基 (例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等のモノ- $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイル基等)、 (xx) ジ-低級アルキル-カルバモイル基 (例えば、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル等のジ- $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイル基等)、 (xxi) 低級アルキルスルホニル基 (例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル等の $C_{1-6}$  アルキルスルホニル基等)、 (xxii) 低級アルコキシ-カルボニル-低級アルキル基 (例えば、メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、tert-ブトキシカルボニルメチル、

メトキシカルボニルエチル、メトキシカルボニルメチル、メトキシカルボニル  
 (ジメチル)メチル、エトキシカルボニル(ジメチル)メチル、tert-ブトキシ  
 カルボニル(ジメチル)メチル等のC<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル-C<sub>1-6</sub>アルキ  
 ル基等)、(xxiii)カルボキシル-低級アルキル基(例えば、カルボキシルメ  
 5 チル、カルボキシルエチル、カルボキシル(ジメチル)メチル等のカルボキシ  
 ル-C<sub>1-6</sub>アルキル基等)、(xxiv)置換基を有していてもよい複素環基、(xxv)  
 C<sub>6-14</sub>アリール基(例えば、フェニル、ナフチル等)、(xxvi)C<sub>7-16</sub>アラ  
 ルキル基(例えば、ベンジル等)、(xxvii)置換基を有していてもよいウレイド  
 10 ルウレイド、3-(4-フルオロフェニル)ウレイド、3-(2-メチルフェニル)  
 ウレイド、3-(4-メトキシフェニル)ウレイド、3-(2,4-ジフルオロフェ  
 ニル)ウレイド、3-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ウレイド、3  
 -ベンジルウレイド、3-(1-ナフチル)ウレイド、3-(2-ピフェニル)ウ  
 レイド基等)、(xxviii)置換基を有していてもよいチオウレイド基(例えば、  
 15 チオウレイド、3-メチルチオウレイド、3-エチルチオウレイド、3-フェ  
 ニルチオウレイド、3-(4-フルオロフェニル)チオウレイド、3-(4-メチ  
 ルフェニル)チオウレイド、3-(4-メトキシフェニル)チオウレイド、3-(2,  
 4-ジクロロフェニル)チオウレイド、3-ベンジルチオウレイド、3-(1-ナ  
 フチル)チオウレイド基等)、(xxix)置換基を有していてもよいアミジノ基(例  
 20 えば、アミジノ、N<sup>1</sup>-メチルアミジノ、N<sup>1</sup>-エチルアミジノ、N<sup>1</sup>-フェニルア  
 ミジノ、N<sup>1</sup>, N<sup>1</sup>-ジメチルアミジノ、N<sup>1</sup>, N<sup>2</sup>-ジメチルアミジノ、N<sup>1</sup>-メチル-  
 N<sup>1</sup>-エチルアミジノ、N<sup>1</sup>, N<sup>1</sup>-ジエチルアミジノ、N<sup>1</sup>-メチル-N<sup>1</sup>-フェニルア  
 ミジノ、N<sup>1</sup>, N<sup>1</sup>-ジ(4-ニトロフェニル)アミジノ基等)、(xxx)置換基を有し  
 ていてもよいグアニジノ基(例えば、グアニジノ、3-メチルグアニジノ、3,  
 25 3-ジメチルグアニジノ、3,3-ジエチルグアニジノ基等)、(xxxi)置換基  
 を有していてもよい環状アミノカルボニル基(例えば、ピロリジノカルボニル、  
 ピペリジノカルボニル、(4-メチルピペリジノ)カルボニル、(4-フェニルピペ  
 リジノ)カルボニル、(4-ベンジルピペリジノ)カルボニル、(4-ベンゾイルピ  
 ペリジノ)カルボニル、[4-(4-フルオロベンゾイル)ピペリジノ]カルボニル、

- (4-メチルピペラジノ)カルボニル、(4-フェニルピペラジノ)カルボニル、[4-(4-ニトロフェニル)ピペラジノ]カルボニル、(4-ベンジルピペラジノ)カルボニル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル基等)、(xxxii)置換基を有していてもよいアミノチオカルボニル基(例えば、アミノチオカルボニル、メチルアミノチオカルボニル、ジメチルアミノチオカルボニル基等)、(xxxiii)置換基を有していてもよいアミノスルホニル(例えば、アミノスルホニル、メチルアミノスルホニル、ジメチルアミノスルホニル基等)、(xxxiv)置換基を有していてもよいフェニルスルホニルアミノ(例えば、フェニルスルホニルアミノ、(4-メチルフェニル)スルホニルアミノ、(4-クロロフェニル)スルホニルアミノ、(2,5-ジクロロフェニル)スルホニルアミノ、(4-メトキシフェニル)スルホニルアミノ、(4-アセチルアミノフェニル)スルホニルアミノ、(4-ニトロフェニル)フェニルスルホニルアミノ基等)、(xxxv)スルホ基、(xxxvi)スルフィノ基、(xxxvii)スルフェノ基、(xxxviii)C<sub>1-6</sub>アルキルスルホ基(例えば、メチルスルホ、エチルスルホ、プロピルスルホ基等)、(xxxix)C<sub>1-6</sub>アルキルスルフィノ基(例えば、メチルスルフィノ、エチルスルフィノ、プロピルスルフィノ基等)、(xxxx)C<sub>1-6</sub>アルキルスルフェノ基(例えば、メチルスルフェノ、エチルスルフェノ、プロピルスルフェノ基等)、(xxxxi)ホスホノ基、(xxxxii)ジ-C<sub>1-6</sub>アルコキシホスホリル基(例えば、ジメトキシホスホリル、ジエトキシホスホリル、ジプロポキシホスホリル基等)、(xxxxiii)低級アルコキシ-カルボニル-低級アルコキシ基(例えば、メトキシカルボニルメトキシ、エトキシカルボニルメトキシ、tert-ブトキシカルボニルメトキシ、メトキシカルボニルエトキシ、メトキシカルボニル(ジメチル)メトキシ、エトキシカルボニル(ジメチル)メトキシ、tert-ブトキシカルボニル(ジメチル)メトキシ等のC<sub>1-6</sub>アルコキシ-カルボニル-C<sub>1-6</sub>アルコキシ基等)、(xxxxiv)カルボキシル-低級アルコキシ基(例えば、カルボキシルメトキシ、カルボキシルエトキシ、カルボキシル(ジメチル)メトキシ等のカルボキシル-C<sub>1-6</sub>アルコキシ基等)、(xxxxv)低級アルキル-チオカルボニル基(例えば、メチルチオカルボニル、エチルチオカルボニル、ブチルチオカルボニル等のC<sub>1-6</sub>アルキル-チオカルボニル基等)、(xxxxvi)チオカルバモイル基、



(xxxxvii) モノー低級アルキルチオカルバモイル基（例えば、メチルチオカルバモイル、エチルチオカルバモイル、プロピルチオカルバモイル、ブチルチオカルバモイル等のモノーC<sub>1-6</sub>アルキルチオカルバモイル基等）、

(xxxxviii) ジー低級アルキルチオカルバモイル基（例えば、ジエチルチオカルバモイル、ジブチルチオカルバモイル等のジーC<sub>1-6</sub>アルキルチオカルバモイル基等）等から選ばれた1ないし5個（好ましくは1ないし3個）が用いられる。

前記「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」としては、例えば、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子1ないし6個（好ましくは1ないし4個）を含む5ないし14員環（単環式または2ないし4環式）複素環から水素原子を1個除去してできる基等が用いられる。

単環式複素環としては、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、イミダゾール、フラン、チオフェン、ジヒドロピリジン、ジアゼピン、オキサゼピン、ピロリジン、ペペリジン、ヘキサメチレンイミン、ヘプタメチレンイミン、テトラヒドロフラン、ピペラジン、ホモピペラジン、テトラヒドロオキサゼピン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、ピラゾール、1, 2, 3-トリアゾール、オキサゾール、オキサゾリジン、オキサジアゾール、チアゾール、チアゾリジン、チアジアゾール、オキサチアジアゾール、イソオキサゾール、イミダゾリン、トリアジン、テトラゾール等の単環式複素環から水素原子を1個除去してできる基等が用いられる。

2環式複素環基としては、例えば、インドール、ジヒドロインドール、イソインドール、ジヒドロイソインドール、ベンゾフラン、ジヒドロベンゾフラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンズイソオキサゾール、ベンゾチアゾール、インダゾール、キノリン、テトラヒドロキノリン、イソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン、テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、テトラヒドロベンズオキサゼピン、キナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、キノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、ベンゾジオキサン、ベンゾジオキソール、ベンゾチアジン、イミダゾピリジン等の2環式複素環から水素原子を1個除去してで

きる基等が用いられる。

3環式または4環式等の多環式複素環基としては、アクリジン、テトラヒドロアクリジン、ピロロキノリン、ピロロインドール、シクロペントインドール、イソインドロベンズアゼピン等の多環式複素環から水素原子を1個除去してで  
5 きる基等が用いられる。

該「複素環基」としては、単環式複素環または2環式複素環から水素原子を1個除去してできる基等が好ましい。

- 「置換基を有していてもよい複素環基」の「置換基」としては、例えば (i) ハロゲン（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、(ii) ニトロ、(iii) シアノ、(iv) オキシ、(v) ヒドロキシ、(vi) 低級アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、sec-ブチル等のC<sub>1-6</sub>アルキル等）(vii) 低級アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロピルオキシ、i-プロピルオキシ、n-ブチルオキシ等のC<sub>1-6</sub>アルコキシ等）、(viii) 低級アルキルチオ（例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ等のC<sub>1-6</sub>アルキルチオ等）、(ix) アミノ、(x) モノ-低級アルキルアミノ（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ等のモノ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ等）、(xi) ジ-低級アルキルアミノ（例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等のジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ等）、(xii) 例えば炭素原子と1個の窒素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子等  
15 から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個有していてもよい5ないし7員環状アミノ（例えば、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノ等）、(xiii) 低級アルキル-カルボニルアミノ（例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ等のC<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニルアミノ等）、(xiv) 低級アルキルスルホニルアミノ（例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ等のC<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニルアミノ等）、  
20 (xv) 低級アルコキシ-カルボニル（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル等のC<sub>1-6</sub>アルコキシ-カルボニル等）、(xvi) カルボキシル、(xvii) 低級アルキル-カルボニル（例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル等のC<sub>1-6</sub>アルキル-カルボ

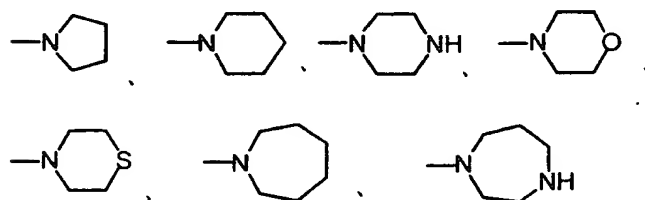
- ニル等)、(xviii) カルバモイル、(xix) モノー低級アルキルカルバモイル  
 (例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等のモノーC<sub>1-6</sub>アルキル  
 カルバモイル等)、(xx) ジー低級アルキルカルバモイル(例えば、ジメチル  
 カルバモイル、ジエチルカルバモイル等のジーC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル等)、
- 5 (xxi) 低級アルキルスルホニル(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、  
 プロピルスルホニル等のC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル等)、(xxii) 低級アル  
 キルーチオカルボニル基(例えば、メチルチオカルボニル、エチルチオカルボ  
 ニル、ブチルチオカルボニル等のC<sub>1-6</sub>アルキルーチオカルボニル基等)、  
 (xxiii) チオカルバモイル、(xxiv) モノー低級アルキルーチオカルバモイル
- 10 (例えば、メチルチオカルバモイル、エチルチオカルバモイル、プロピルチオ  
 カルバモイル、ブチルチオカルバモイル等のモノーC<sub>1-6</sub>アルキルーチオカルバ  
 モイル等)、(xxv) ジー低級アルキルーチオカルバモイル(例えば、ジエチル  
 チオカルバモイル、ジブチルチオカルバモイル等のジーC<sub>1-6</sub>アルキルーチオカ  
 ルバモイル等)等から選ばれた1ないし5個が用いられる。
- 15 R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換  
 基」として好ましくは、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいアルキル  
 基、ハロゲン化されていてもよいアルコキシ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、シ  
 アノ基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル、アミノ基、5ないし7員環状アミノ基、  
 フェニルスルホニルアミノ基等が用いられる。とりわけ、ハロゲン原子(例、
- 20 塩素など)などが好ましい。
- R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>で示される「アシル基」としては、例えば、式： $-(C=O)-R^3$ 、 $-(C=S)-R^3$ 、 $-SO_2-R^3$ 、 $-SO-R^3$ 、 $-(C=O)O-R^3$ 、 $-(C=S)O-R^3$ 、 $-(C=O)NR^3R^4$ または $-(C=S)NR^3R^4$   
 [式中、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>はそれぞれ同一または異なって、(i) 水素原子、(ii)
- 25 置換基を有していてもよい炭化水素基または(iii) 置換基を有していてもよい  
 複素環基を示すか、R<sup>3</sup>とR<sup>4</sup>は互いに結合して隣接する窒素原子と共に置換基  
 を有していてもよい含窒素環基を形成してもよい。]で表されるアシル基等が  
 用いられる。

このうち好ましくは、 $-(C=O)-R^3$ 、 $-SO_2-R^3$ 、 $-SO-R^3$ 、 $-(C=O)O-R^3$ 、 $-(C=S)O-R^3$ 、 $-(C=O)NR^3R^4$ または $-(C=S)NR^3R^4$

(C=O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>または-(C=O)O-R<sup>3</sup>(R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は前記と同意義を示す)であり、なかでも-(C=O)-R<sup>3</sup>(R<sup>3</sup>は前記と同意義を示す)が好ましく用いられる。

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」および「置換基を有していてもよい複素環基」は、前記の「置換基を有していてもよい炭化水素基」および「置換基を有していてもよい複素環基」と同様のものがそれぞれ用いられる。

R<sup>3</sup>とR<sup>4</sup>とで形成される「置換基を有していてもよい含窒素環基」としては、炭素原子および1個の窒素原子以外に、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子等のヘテロ原子を1ないし3個を含有していてもよい5ないし9員(好ましくは5ないし7員)の含窒素飽和複素環基等が用いられる。より具体的には、例えば、式



で表される基等が用いられる。

該「置換基を有していてもよい含窒素環基」の「置換基」としては、前記の「置換基を有していてもよい複素環基」の「置換基」と同様のものが用いられる。

前記R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>で示される「アシル基」として、好ましくは、ホルミル基、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル基(例、アセチル、トリフルオロアセチル、プロピオニル等)、5ないし6員複素環カルボニル基(例、ピリジルカルボニル、チエニルカルボニル、フリルカルボニル等)、C<sub>6-14</sub>アリール-カルボニル基(例、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイル等)、C<sub>7-16</sub>アラルキル-カルボニル基(例、フェニルアセチル、3-フェニルプロピオニル等)、C<sub>6-10</sub>アリール-スルホニル基(例、ベンゼンスルホニル、トルエンスルホニル、ナフチルスルホニル等)等が用いられる。なかでも、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル基(例、アセチル、トリフ

ルオロアセチル等)などが好ましい。

- $R^1$ および $R^2$ として好ましくは、水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基が用いられ、なかでも好ましくは置換基を有していてもよい $C_{7-16}$ アラルキル基、さらに好ましくはハロゲン、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ、シアノ、ニトロ、およびヒドロキシから選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい $C_{7-16}$ アラルキル基（好ましくはベンジル基またはフェニルエチル基）等が用いられる。

- $k$ および $m$ はそれぞれ独立して、0ないし5の整数を示し、 $1 < k + m < 5$ である。好ましくは、 $k + m = 4$ であり、より好ましくは、(1)  $k = m = 2$ または(2)  $k = 3$ かつ $m = 1$ である。

$n$ は1ないし6の整数であり、好ましくは2ないし4、さらに好ましくは3である。

- $R$ は、水素原子、または置換基を有していてもよい炭化水素基であって、 $n$ の繰り返しにおいて異なってもよい。

$R$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、 $R^1$ および $R^2$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のものが用いられる。

$R$ としては、水素原子が好ましい。

- $X$ はOまたはSを示すが、Oが好ましい。

化合物(IA)の好適な例としては、例えば以下のような化合物が挙げられる。

- 1)  $R$ が水素原子、 $n$ が2ないし4の整数、 $R^1$ および $R^2$ が置換基を有していてもよいベンジル基である化合物。
- 2) A環が無置換のベンゼン環、 $R$ が水素原子、 $n$ が3、 $R^1$ および $R^2$ がハロゲン原子（好ましくは塩素など）で置換されていてもよいベンジル基、 $k = m = 2$ である化合物。
- 3) A環が無置換のベンゼン環、 $R$ が水素原子、 $n$ が3、 $R^1$ および $R^2$ が水素原子またはハロゲン原子（好ましくは塩素など）で置換されていてもよいベン

ジル基、 $k = 3$ かつ $m = 1$ である化合物。

4) A環が無置換のベンゼン環、Rが水素原子、 $n$ が3、 $R^1$ および $R^2$ が水素原子またはハロゲン原子（好ましくは塩素など）で置換されていてもよいベンジル基、 $k = 4$ かつ $m = 0$ である化合物。

- 5 化合物（IA）またはその塩としては、とりわけ3—[3—[1—（フェニルメチル）—4—ピペリジニル]プロピル]—7—（フェニルメチル）—6, 7, 8, 9—テトラヒドロ—5H—イソオキサゾロ[4, 5—h][3]ベンズアゼピン；3—[3—[1—[(2—クロロフェニル)メチル]—4—ピペリジニル]プロピル]—6—（フェニルメチル）—6, 7, 8, 9—テトラヒドロ—5H—イソオキサゾロ[5, 4—h][2]ベンズアゼピン；もしくは3—[3—[1—（フェニルメチル）—4—ピペリジニル]プロピル]—6, 7, 8, 9—テトラヒドロ—5H—イソオキサゾロ[5, 4—h][1]ベンズアゼピンまたはそれらの塩等が好ましい。

- 15 化合物（IA）の塩としては、生理学的に許容される塩が好ましく、とりわけ生理学的に許容される酸付加塩が好ましい。このような塩としては、例えば無機酸（例えば、塩酸、リン酸、臭化水素酸、硫酸）との塩、あるいは有機酸（例えば、酢酸、ギ酸、プロピオン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、リンゴ酸、蔞酸、安息香酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸）との塩が用いられる。

- 20 さらに、化合物（IA）が—COOH等の酸性基を有している場合、化合物（IA）は、無機塩基（例えば、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニア）または有機塩基（例えばトリエチルアミン）と塩を形成してもよく、このような塩も本発明の目的物に含まれる。さらに前記化合物（IA）またはその塩は水和物であっても無水和物であってもよい。

- 25 化合物（IA）のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物（IA）に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物（IA）に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こして化合物（IA）に変化する化合物をいう。化合物（IA）のプロドラッグとしては、化合物（IA）のアミノ基がアシル化、アルキ

- ル化、りん酸化された化合物（例、化合物（I A）のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など）；化合物（I A）の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物（例、化合物（I A）の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など）；化合物（I）のカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物（例、化合物（I A）のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など）；等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物（I A）から製造することができる。

また、化合物（I A）のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件下で化合物（I A）に変化するものであってもよい。

- 化合物（I A）は、同位元素（例、 $^3\text{H}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{35}\text{S}$ など）で標識されていてもよい。

次に、化合物（I A）またはその塩の製造法について述べる。

- 以下の製造法は、化合物（I A）自体のみならず、上述したその塩にも適用されるが、以下の説明では単に化合物（I A）と略称する。

また、各工程で用いられる式（II）、（IIIa）、（IVa）、（Va）、（Vb）、（VIa）、（Vc）、（Vd）、（VIIa）、（Ve）、（IIa）、（Vf）、（Vg）、（Vh）、（Ia）、（IIb）、（Id）、（Ie）、（If）、（IIc）、（VIIIa）、（VIIIb）、（IX）、（IVb）、（Ib）、（Ig）、（Ih）、（IIId）および（Ic）で表される化合物としては、それら化合物自体の

みならず、それらの塩も用いることができるが、以下の説明では単に化合物と略称することもある。これら各工程で用いられる化合物の塩としては、前記「化合物（I A）の塩」としてあげた塩等を用いることができる。さらに前記各化合物は水和物であっても無水和物であってもよい。

- 5      化合物（I A）および化合物（I A）の製造における各工程での化合物（原料化合物あるいは合成中間体）は遊離の場合、常法に従って塩にすることができ、また塩を形成している場合、常法に従って遊離体あるいは他の塩に変換することもできる。

- 式（Ia）、（Ib）、（Ic）、（Id）、（Ie）、（If）、（Ig）および（Ih）  
10      で表される化合物は化合物（I A）に包含される。

- また、化合物（I A）および各合成中間体は、光学異性体、立体異性体、位置異性体もしくは回転異性体、またはそれらの混合物であってもよく、これらも化合物（I A）および原料化合物あるいは合成中間体に含まれる。例えば、化合物（I A）はラセミ体であってもよくラセミ体から分割された光学異性体  
15      であってもよい。また、これらは、自体公知の分離方法に従って、単離、精製することができる。

- 光学異性体は自体公知の手段に準じて製造することができる。具体的には、光学活性な原料化合物あるいは合成中間体を用いるか、または、最終化合物のラセミ体を常法に従って光学分割することにより、光学異性体を製造することが  
20      できる。光学分割法としては、自体公知の方法、例えば分別再結晶法、光学活性カラム法、ジアステレオマー法等を適用することができる。立体異性体、位置異性体、回転異性体も自体公知の方法を適用することより製造することができる。

- 以下の各反応は溶媒を用いずに、または必要に応じて適当な溶媒を用いて行うことができる。該溶媒としては反応を妨げない限り、一般に化学反応に用いることができるものであれば何れのものでも用いることができ、例えば炭化水素系溶媒（例えば、ヘキサン、トルエン等）、エーテル系溶媒（例えばエチル  
25      エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン）、アミド系溶媒（例えばホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルア



セトアミド、ヘキサメチルホスホリクトリアミド等)、ウレア系溶媒(例えば1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン等)、スルホキシド系溶媒(例えばジメチルスルホキシド等)、アルコール系溶媒(例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール、t-ブタノール等)、ニトリル系溶媒(例えばアセトニトリル、プロピオニトリル等)、ピリジン等の有機溶媒、または水等が用いられる。該溶媒の使用量は、化合物1ミリモルに対して通常約0.5 ml乃至約100 ml、好ましくは約3 ml乃至約30 mlである。反応温度は、用いる溶媒の種類により異なるが、通常約-30℃乃至約180℃程度であり、好ましくは約0℃乃至約120℃程度である。反応時間は、反応温度により異なるが、通常約0.5時間乃至約72時間、好ましくは約1時間乃至約24時間である。反応は、通常常圧で行われるが、必要に応じて約1気圧乃至約100気圧程度の加圧条件下で行ってもよい。

以下の各工程で得られる化合物は、公知の手段、例えば濃縮、液性変換、転溶、溶媒抽出、分留、蒸留、結晶化、再結晶、クロマトグラフィー、分取高速液体クロマトグラフィー等で単離、精製し、次の反応の原料として供されるが、単離あるいは精製することなく反応混合物のまま原料として用いてもよい。

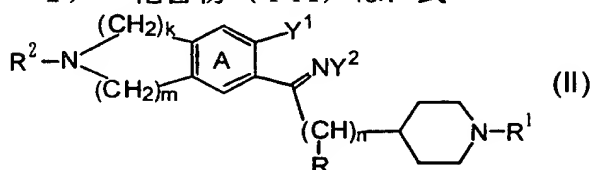
以下の説明において、「閉環反応」や「縮合反応」は必要に応じて塩基の存在下で行うことができる。該塩基としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化カリウム、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、カリウムt-ブトキシド等の無機塩基やピリジン、ルチジン、コリジン、トリエチルアミン等の有機塩基が用いられる。該塩基の使用量は、化合物に対して、通常等モル量から過剰量、好ましくは約1モル当量乃至約5倍モル当量である。さらに、必要に応じて触媒量のヨウ化化合物、例えばヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム、あるいは4-ジメチルアミノピリジンの存在下に反応を促進させてもよい。

以下の説明において、「閉環反応」や「フリーデル-クラフツ(Friedel-Crafts)反応」は必要に応じて酸の存在下で行うことができる。該酸としては、例えば塩酸、リン酸、ポリリン酸、臭化水素酸、硫酸等の無機酸、または、例えば酢酸、トリフルオロ酢酸、ギ酸、プロピオン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク

酸、酒石酸、クエン酸、リンゴ酸、蔞酸、安息香酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸等の有機酸、あるいは、例えば塩化アルミニウム、臭化アルミニウム、塩化亜鉛、塩化チタン、塩化スズ(IV)、塩化鉄(II)、塩化鉄(III)、五塩化アンチモン(V)、塩化ビスマス(III)、塩化水銀(II)、三フッ化ホウ素、  
 5 フッ化水素、スカンジウム(III)トリフルオロメタンスルホネート、イッテルビウム(III)トリフルオロメタンスルホネート、ハフニウム(IV)トリフルオロメタンスルホネート等のルイス酸が用いられる。

以下の各工程の反応において、必要に応じて官能基を常法に従って保護した後に反応を行い、反応後に所望により常法に従って脱保護することができる。  
 10 保護基導入反応および脱保護反応は、それ自体公知の手段またはそれに準じる手段により行われる。具体的には、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス(Protective groups in Organic Synthesis; John Wiley & Sons, INC.) 記載の方法、例えば、脱保護反応においては、例えば酸、塩基、還元、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミ  
 15 ン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム等で処理する方法等が用いられる。

1) 化合物(I A)は、式



[式中、Y¹はOZ<sup>a</sup>、SZ<sup>a</sup>（ここで、Z<sup>a</sup>は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、アシル基を示す。）、ニトロ基またはハロゲン原子を示し、Y²は水素原子またはOZ<sup>b</sup>（ここで、Z<sup>b</sup>は水素原子またはアシル基を示す。）を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。]で表される化合物（以下、化合物(I I)と略称することもある。）またはその塩を閉環させることにより製造することができる。

25 Z<sup>a</sup>で示されるアルキル基としては、例えばメチル、エチル、t-ブチル等のC<sub>1-6</sub>アルキル基等が用いられる。また、Z<sup>a</sup>で示されるアシル基としては、前記R¹およびR²で表される「アシル基」と同様のものが用いられる。

$Z^b$ で示されるアシル基としては、前記 $R^1$ および $R^2$ で表される「アシル基」と同様のものが用いられるが、例えばアセチル基、ベンゾイル基等が好ましい。

$Y^1$ としては、OH、SH、 $SCH_3$ 、 $SCl$ 、 $SBr$ 、ニトロ基、およびハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素等）が好ましい。

5  $Y^2$ としては、水素原子、OH、 $OCOCH_3$ 、 $OCOC_6H_5$ 等が好ましい。

本閉環反応は、溶媒を用いずに、または適当な溶媒を用いて行うことができる。溶媒としては、アミド系溶媒（例えばホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリクトリアミド等）やスルホキシド系溶媒（例えばジメチルスルホキシド等）等が好ましく  
10 用いられる。特に、無溶媒での反応、あるいはN, N-ジメチルホルムアミドやジメチルスルホキシドを用いた反応が好ましい。

本閉環反応は、必要に応じて酸や塩基の存在下で行うことができる。該酸としては、例えば塩酸、硫酸、ポリリン酸等が用いられる。また、無水酢酸や無水安息香酸等の酸無水物を用いることもできる。該塩基としては、例えば炭酸  
15 ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ルチジン、コリジン、トリエチルアミン等が用いられる。

反応温度は、用いる溶媒、酸や塩基の種類により異なるが、好ましくは約0℃乃至約200℃である。反応時間は、反応温度により異なるが、好ましくは約1時間乃至約48時間である。

20 原料化合物（I I）またはその塩は、以下の反応式1-1により製造することができる。

すなわち、工程（a a）：式（I I I a）〔式中、 $W^2$ はアミノ基の保護基を、その他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物（以下、化合物（I I I a）と略称することもある）と式（I V a）〔式中、 $Z^3$ は脱離基を、 $W^1$   
25 はアミノ基の保護基を、その他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物（以下、化合物（I V a）と略称することもある）のフリーデルクラフツ（Friedel-Crafts）反応、

工程（a b）：、式（V a）〔式中、 $W^1$ および $W^2$ はアミノ基の保護基を、その他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物（以下、化合物（V a）

と略称することもある)の保護基 $W^1$ の脱保護反応、

工程(a c):式(V b) [式中、各記号は前記と同意義を示す。]で表される化合物(以下、化合物(V b)と略称することもある)と式



- 5 [式中、 $Z^1$ は脱離基を示し、 $R^1$ は前記と同意義を示す。]で表される化合物(以下、化合物(V I a)と略称することもある)の縮合反応、

工程(a d):式(V c) [式中、各記号は前記と同意義を示す。]で表される化合物(以下、化合物(V c)と略称することもある)の保護基 $W^2$ の脱保護反応、

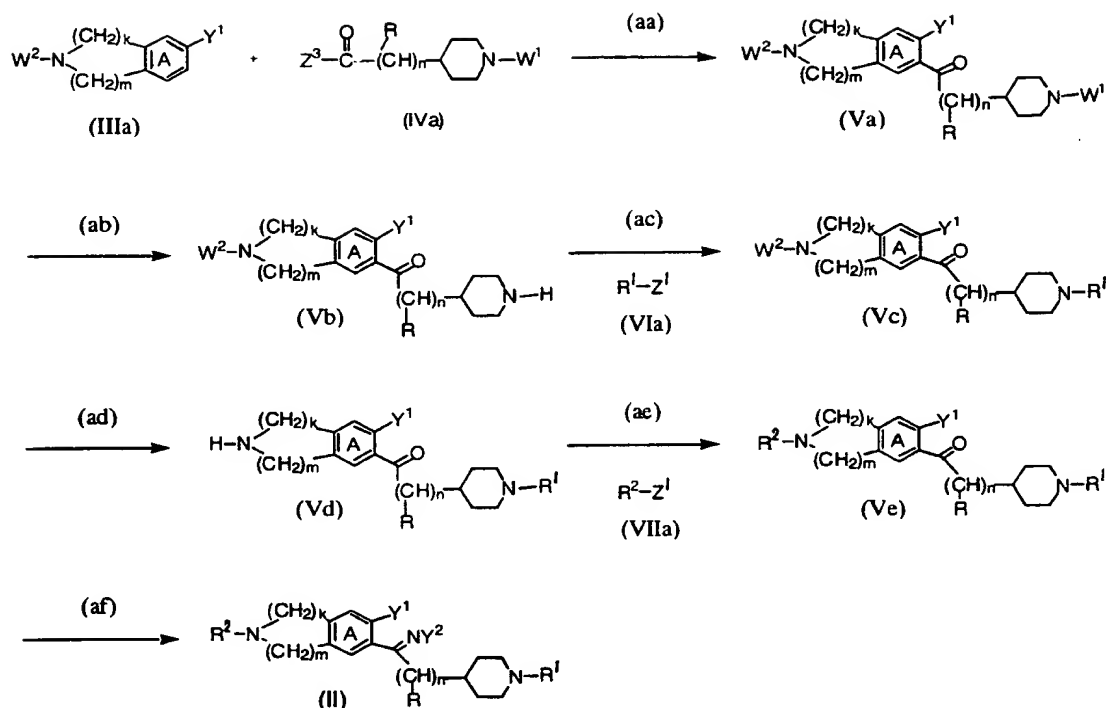
- 10 工程(a e):式(V d) [式中、各記号は前記と同意義を示す。]で表される化合物(以下、化合物(V d)と略称することもある)と式



[式中、各記号は前記と同意義を示す。]で表される化合物(以下、化合物(V I I a)と略称することもある)との縮合反応、および

- 15 工程(a f):式(V e) [式中、各記号は前記と同意義を示す。]で表される化合物(以下、化合物(V e)と略称することもある)のカルボニル基の変換反応を順次行うことにより、化合物(I I)を製造することができる。

[反応式1-1]



工程 (a a) において、化合物 (IIIa) と化合物 (IVa) のフリーデルクラフツ (Friedel-Crafts) 反応により化合物 (Va) を製造することができる。

- 5  $Z^3$  で表される脱離基としては、例えばハロゲン原子 (例えば、塩素、臭素、ヨウ素等)、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニルオキシ基 (例えば、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ等)、 $C_{6-10}$  アリールスルホニルオキシ基 (例えば、ベンゼンスルホニルオキシ、トルエンスルホニルオキシ等) 等が用いられ、特に、塩素等のハロゲン原子が好ましい。
- 10  $W^1$  および  $W^2$  は、一般的なアミノ基の保護基を示し、例えば、前記  $R^1$  および  $R^2$  で述べた「置換基を有していてもよい炭化水素基」や「アシル基」と同様のものを用いることができる。具体的には、例えば、ホルミル基、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキルカルボニル基 (例えば、アセチル、エチルカルボニル等)、ベンゾイル基、 $C_{1-6}$  アルキルオキシカルボニル基 (例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*t*-ブトキシカルボニル等)、 $C_{6-14}$  アリールオキシカルボニル基 (例えば、フェノキシカルボニル等)、 $C_{7-15}$  アラルキルオキシカルボニル基 (例えば、ベンジルオキシカルボニル、フルオ
- 15

レニルオキシカルボニル等)等のアシル基、あるいはトリチル、フタロイル等の炭化水素基等が用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル（例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニル等）、ニトロ基等が用いられ、置換基の数は1乃至3個程度が好ましい。

化合物（III a）と化合物（IV a）の反応は、一般的なフリーデル-クラフツ（Friedel-Crafts）反応、例えばオーガニック・リアクション（Organic Reaction）、第3巻、p1-82、特開平5-140149、特開平6-206875、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー（J. Med. Chem.），37, 2292 (1994)等に記載あるいはそれに準じた方法等で行うことができる。具体的には、例えば塩化アルミニウム等のルイス酸の存在下に、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、二硫化炭素等の溶媒を用いて行うことが好ましい。該ルイス酸の使用量は、化合物（IV a）に対して通常約1当量乃至約10当量、好ましくは約2当量乃至約5当量である。該溶媒の使用量は、化合物（IV a）1ミリモルに対して、好ましくは約5ml 乃至約20ml である。反応温度は、通常約-30℃ 乃至約150℃ 程度、好ましくは約0℃ 乃至約100℃ 程度で、反応時間は、通常約0.5時間乃至約72時間、好ましくは約1時間乃至約16時間である。

化合物（III a）は、それ自体公知あるいはそれに準じた方法により製造することができる。例えば、ケミカル・ファルマシューティカル・ブリティン（Chem. Pharm. Bull.），30, 180 (1982)、ジャーナル オブ ジ オーガニック ケミストリー（J. Org. Chem.），34, 2235 (1969)、ジャーナル オブ ジ オーガニック ケミストリー（J. Org. Chem.），54, 5574 (1989)、テトラヘドロン レターズ（Tetrahedron Lett.），35, 3023 (1977)、ブリティン オブ ザ ケミカル ソサイティー オブ ジャパン（Bull. Chem. Soc. Jpn.），56, 2300 (1983)、ジャーナル オブ ヘテロサイクリック ケミストリー（J. Heterocyclic Chem.），8, 779 (1971)等に記載の方法あるいはそれに準じた方法に従って製造することができる。

化合物（IV a）は、それ自体公知あるいはそれに準じた方法により製造することができる。例えば、特開平5-140149、ケミカル・ファルマシュー

ーティカル・ブリティン (Chem. Pharm. Bull.), 34, 3747 (1986)、ケミカル・ファルマシューティカル・ブリティン (Chem. Pharm. Bull.), 41, 529 (1993)、EP-A-0, 378, 207 等に記載の方法あるいはそれに準じた方法に従って製造することができる。

- 5      工程 (a b) において、化合物 (V a) を脱保護反応に付し、 $W^1$  を除去することにより化合物 (V b) を製造することができる。

保護基  $W^1$  の脱保護反応は、それ自体公知またはそれに準じる方法を用いて、化合物 (V a) の有する別の保護基  $W^2$  を脱保護することなく選択的に行われる。この場合の、 $W^1$  と  $W^2$  の好ましい組み合わせとしては、例えば  $t$ -ブトキシカルボニル基とアセチル基、トリフルオロアセチル基とアセチル基、 $p$ -ニトロベンジルオキシカルボニル基とアセチル基、ベンジルオキシカルボニル基と  $t$ -ブトキシカルボニル基、トリフルオロアセチル基とベンジルオキシカルボニル基等が挙げられる。本反応は、具体的には、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective groups in Organic Synthesis; John Wiley & Sons, INC.) 記載の方法、例えば酸、塩基、還元、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、 $N$ -メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム等で処理する方法等が用いられる。

10      20      25

例えば、化合物 (V a) は、鉱酸 (例えば塩酸、硫酸、臭化水素酸、トリフルオロ酢酸、ヨウ素酸、過ヨウ素酸等) 等の酸、または、アルカリ金属水酸化物 (例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム) 等の塩基の水溶液中、好ましくは約  $20^{\circ}\text{C}$  乃至約  $140^{\circ}\text{C}$  に保持することにより、脱保護される。トリフルオロ酢酸を用いる場合、チオアニソールのような  $t$ -ブチルカチオンの掃去剤を加えてもよい。該酸または塩基の使用量は、化合物 (V a) に対して、通常約 1 当量乃至約 100 当量、好ましくは約 1 当量乃至約 40 当量である。酸または塩基の強さとしては、通常約 0.1 規定乃至約 18 規定、好ましくは約 1 規定乃至約 12 規定である。反応時間は、反応温度にもよるが、通常約 1 時間乃至約 48 時間程度、好ましくは約 2 時間乃至約 24 時間程度である。

また、化合物(V a)は、パラジウム、パラジウム-炭素、ラネー-ニッケル、ラネー-コバルト、酸化白金等を触媒として、例えばエタノール等のアルコール系溶媒や酢酸等の溶媒を用いて、常圧あるいは必要に応じて加圧下に接触還元反応に付すことにより、W<sup>1</sup>を脱保護することもできる。

- 5       またW<sup>1</sup>がt-ブトキシカルボニル基の場合、例えば2,6-ルチジンまたはトリエチルアミンのような芳香族または三級アミンの存在下、例えばトリメチルシリル-トリフルオロメタンスルホネート、トリエチルシリル-トリフルオロメタンスルホネートまたはt-ブチルジメチルシリル-トリフルオロメタンスルホネート等のトリアルキルシリルトリフルオロメタンスルホネート誘導体を用いて、  
10       脱保護することができる。溶媒としては、例えばジクロロメタン等の非極性溶媒や、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、N,N-ジメチルホルムアミド等の極性非プロトン性溶媒が好ましい。反応温度は、約-20℃から室温までが好ましい。特に、ジクロロメタン中、約0℃からほぼ室温で、トリメチルシリル-トリフルオロメタンスルホネートと2,6-ルチジンを用いる条件が好ましい。  
15

工程(ac)において、化合物(V b)と化合物(V I a)を縮合反応に付すことにより、化合物(V c)を製造することができる。

- Z<sup>1</sup>で示される脱離基としては、例えばハロゲン原子(例えば塩素、臭素、ヨウ素など)、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルオキシ基(例えば、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ等)、  
20       C<sub>6-10</sub>アリールスルホニルオキシ基(例えばベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ等)等が用いられる。特に、例えばハロゲン原子(好ましくは、臭素、ヨウ素等)等が好ましい。

- 化合物(V b)と化合物(V I a)の縮合反応は、一般的な縮合反応と同様  
25       に行うことができるが、具体的には、例えばエタノール等のアルコール系溶媒、あるいはアセトニトリル等のニトリル系溶媒を用いて行うことができる。反応温度は、用いる溶媒の種類により異なるが、好ましくは約0℃乃至約120℃程度である。反応時間は、反応温度により異なるが、好ましくは約1時間乃至約24時間である。塩基としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ト



リエチルアミン等が好ましく用いられる。該塩基の使用量としては、化合物(V I a)に対して、約1当量乃至約3当量が好ましい。さらに本反応は、必要に応じて化合物(V I a)に対して触媒量のヨウ化化合物、例えばヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム、あるいは4-ジメチルアミノピリジン等の存在下に反応を促進させてもよい。

化合物(V I a)またはその塩は、それ自体公知あるいはそれに準じた方法により製造することができる。

工程(a d)において、化合物(V c)を脱保護反応に付し、 $W^2$ を除去することにより、化合物(V d)を製造することができる。

10 保護基 $W^2$ の脱保護反応は、前記工程(a b)で述べた「保護基 $W^1$ の脱保護反応」と同様に行うことができる。

工程(a e)において、化合物(V d)と(V I I a)を縮合反応に付すことにより、化合物(V e)を製造することができる。

15 化合物(V d)と化合物(V I I a)との縮合反応は、前記の「化合物(V b)と化合物(V I a)の縮合反応」と同様に行うことができる。

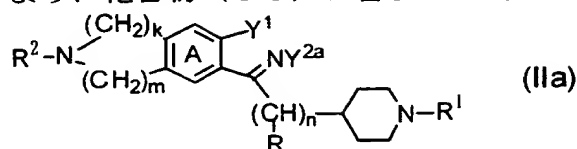
工程(a f)において、化合物(V e)を適当な試薬と反応させることにより、カルボニル基を変換して、化合物(I I)を製造することができる。

カルボニル基の変換反応に用いられる試薬としては、例えば、アンモニアやヒドロキシルアミン等が挙げられる。

20 本反応は、例えば、アドバンスド オーガニック ケミストリー (Advanced Organic Chemistry), 5th ed. Wiley-Interscience: New York, 1992, pp. 896-907、  
オーガニック ファンクショナル グループ プレパレーションズ (Organic Functional Group Preparations), vol. III, Academic (1983)、ロッド ケミ  
ストリー オブ カーボン カンパウンドズ (Rodd's Chemistry of Carbon  
25 Compounds), vol. I, part C, Elsevier Publishing co. (1965) 等に記載の方法あるいはそれに準じた方法等で行うことができる。

また、化合物(V e)とヒドロキシルアミンの反応で得られた化合物を、必要に応じて、例えば塩化アセチルや塩化ベンゾイル等のアシルハライド、あるいは、例えば無水酢酸や無水安息香酸等の有機酸の無水物と反応させることに

より、化合物 (I I) に含まれる式

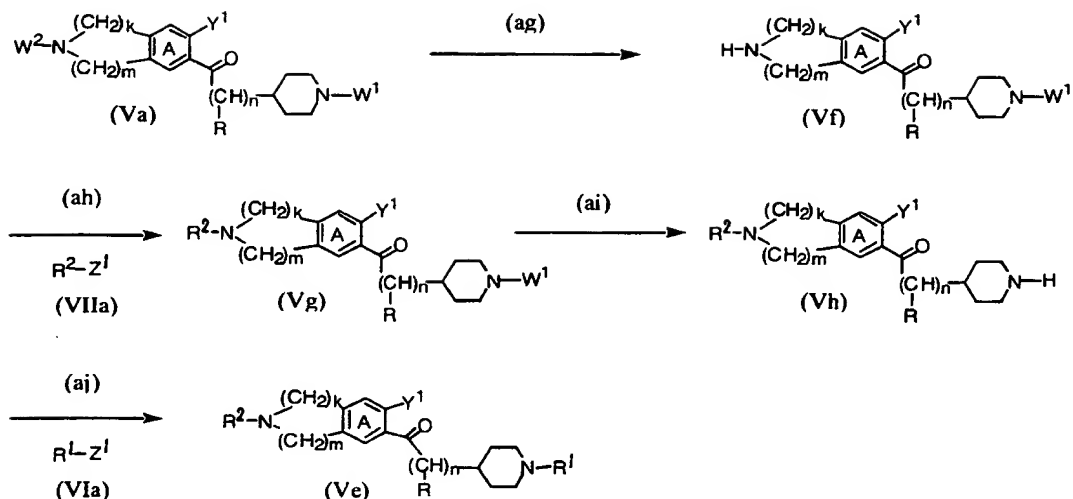


[式中、 $Y^{2a}$ は $OZ^{ba}$ （ここで、 $Z^{ba}$ はアシル基を示す。）を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物を製造することができる。本  
5 反応は、一般的な縮合反応と同様に行うことができる。具体的には、例えば前記の「化合物 (V b) と化合物 (V I a) の縮合反応」と同様に行うことができる。

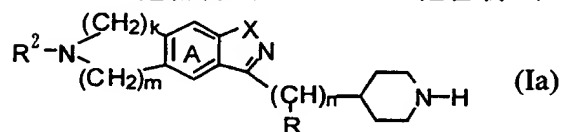
また、前記の化合物 (V e) は、以下の反応式 1—2 に従って製造することもできる。すなわち、工程 (a g) : 化合物 (V a) の保護基  $W^2$  の脱保護反応、  
10 工程 (a h) : 式 (V f) [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物（以下、化合物 (V f) と略称することもある）で表される化合物と化合物 (V I I a) の縮合反応、  
工程 (a i) : 式 (V g) [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物（以下、化合物 (V g) と略称することもある）で表される化合物の  
15 保護基  $W^1$  の脱保護反応、  
工程 (a j) : 式 (V h) [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物（以下、化合物 (V h) と略称することもある）で表される化合物と化合物 (V I a) の縮合反応を順次行うことにより、化合物 (V e) を製造することができる。

20 工程 (a g) は前記の工程 (a d) と、工程 (a h) は前記の工程 (a e) と、工程 (a i) は前記の工程 (a b) と、工程 (a j) は前記の工程 (a c) と、それぞれ同様に行うことができる。

[反応式 1—2]



2) 化合物 (I a) は、化合物 (I a) に含まれる式



[式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (以下、化合物 (I a) と略称することもある) またはその塩と、化合物 (V I a) を縮合反応に付すことにより製造することができる。

化合物 (I a) と化合物 (V I a) を縮合反応は、例えば、前記 1) で述べた「化合物 (V b) と化合物 (V I a) の縮合反応」と同様に行うことができる。

10 原料化合物 (I a) またはその塩は、以下の反応式 2—1 により製造することができる。

すなわち、

工程 (b a) : 化合物 (V a) のカルボニル基の変換反応により、式 (I I b)

15 [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (以下、化合物 (I I b) と略称することもある) を製造し、次いで、

工程 (b b) : 化合物 (I I b) の閉環反応により、式 (I d) [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (以下、化合物 (I d) と略称することもある) を製造し、

工程 (b c) : 化合物 (I d) の保護基  $W^2$  の脱保護反応により、式 (I e) [式

中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物（以下、化合物（I e）と略称することもある）を製造し、さらに、

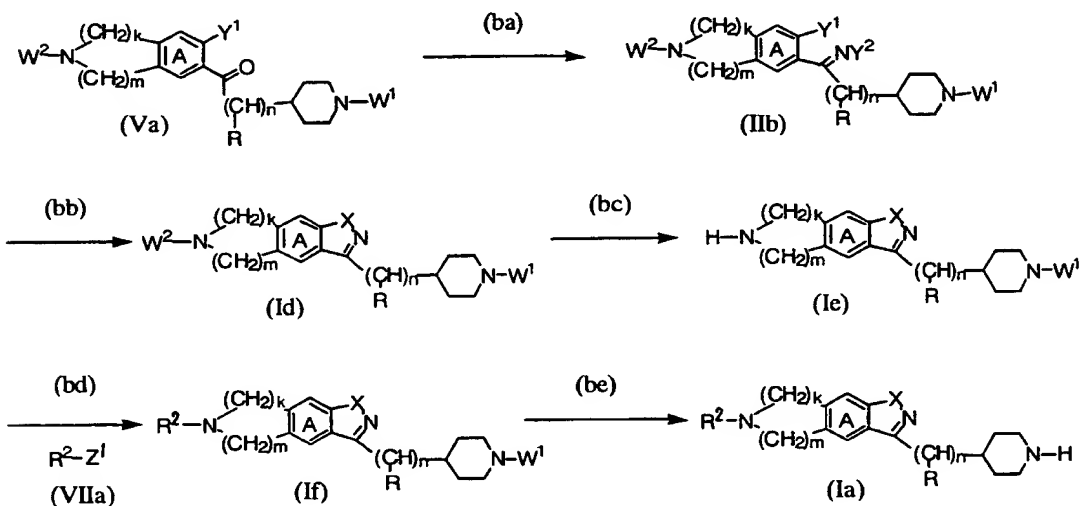
工程（b d）：化合物（I e）と化合物（V I I a）の縮合反応により、式（I f）[式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物（以下、化合物（I f）と略称することもある）を製造した後、

5 物（I f）と略称することもある）を製造した後、

工程（b e）：化合物（I f）の保護基 $W^1$ の脱保護反応を行うことにより、化合物（I a）を製造することができる。

工程（b a）は前記の工程（a f）と、工程（b b）は前記の化合物（I I）の閉環反応と、工程（b c）は前記の工程（a d）と、工程（b d）は前記の工程（a e）と、工程（b e）は前記の工程（a b）と、それぞれ同様に行うことができる。

[反応式 2-1]



また、前記の化合物（I f）は、以下の反応式 2-2 に従って製造することも

15 もできる。すなわち、

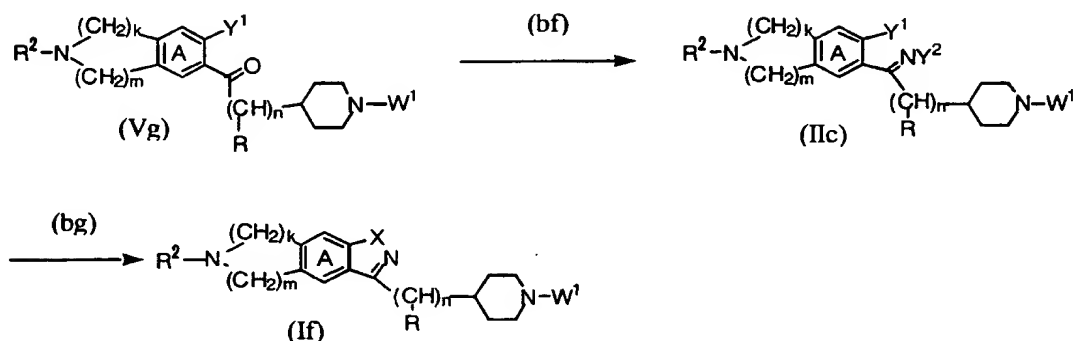
工程（b f）：化合物（V g）のカルボニル基の変換反応により、式（I I c）[式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物（以下、化合物（I I c）と略称することもある）を製造した後、

工程（b g）：化合物（I I c）の閉環反応を行うことにより、化合物（I f）を製造することができる。

20

工程 (b f) は前記の工程 (a f) と、工程 (b g) は前記の化合物 (I I) の閉環反応と、それぞれ同様に行うことができる。

[反応式 2-2]



5      また、前記の化合物 (I d) は、以下の反応式 2-3 に従って製造すること  
もできる。すなわち、

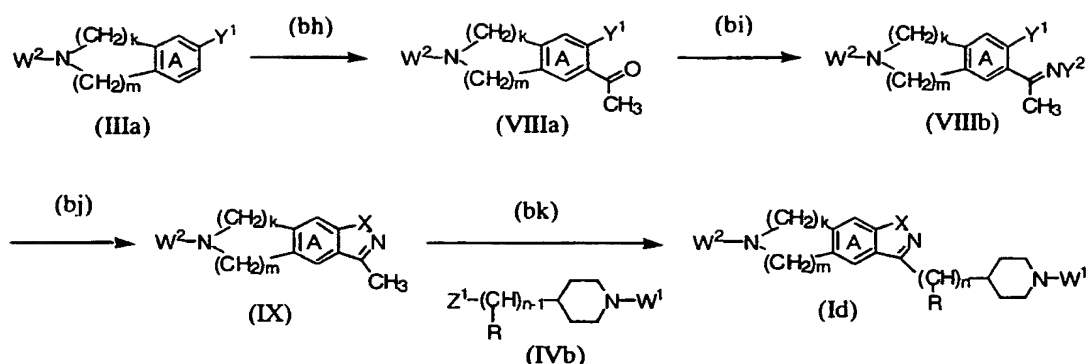
工程 (b h) : 化合物 (I I I a) とアセチル化剤とのフリーデルークラフツ  
(Friedel-Crafts) 反応により、式 (V I I I a) [式中、各記号は前記と同意  
義を示す。] で表される化合物 (以下、化合物 (V I I I a) と略称すること  
10      もある) を製造し、次いで、

工程 (b i) : 化合物 (V I I I a) のカルボニル基の変換反応により、式 (V  
I I I b) [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (以下、  
化合物 (V I I I b) と略称することもある) を製造し、さらに、

15      工程 (b j) : 化合物 (V I I I b) の閉環反応を行い、式 (I X) [式中、  
各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (以下、化合物 (I X) と  
略称することもある) を製造した後、

工程 (b k) : 化合物 (I X) と式 (I V b) [式中、各記号は前記と同意義  
を示す。] で表される化合物 (以下、化合物 (I V b) と略称することもある)  
を縮合反応に付すことにより、化合物 (I d) を製造することができる。

20      [反応式 2-3]



工程 (b h) は前記の工程 (a a) と、工程 (b i) は前記の工程 (a f) と、工程 (b j) は前記の化合物 (I I) の閉環反応と、それぞれ同様に行うことができる。

- 5 工程 (b h) において、アセチル化剤としては、例えば塩化アセチル、臭化アセチル、無水酢酸等が用いられる。

- 10 工程 (b k) において、化合物 (I X) と化合物 (I V b) の縮合反応は、それ自体公知あるいはそれに準じた方法、例えばジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (J. Med. Chem.), 37, 2721 (1994), ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (J. Med. Chem.), 38, 2802 (1995) 等に記載の方法あるいはそれに準じた方法に従って行うことができる。具体的には、例えば化合物 (I X) と当量ないし過剰の化合物 (I V b) を、触媒量ないし過剰の塩基存在下に、約-20℃乃至約120℃で約5分間乃至約24時間反応させることが好ましい。

- 15 本反応の溶媒としては、例えば炭化水素系溶媒 (例えば、ヘキサン、トルエン等)、エーテル系溶媒 (例えばエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン)、アミド系溶媒 (例えばホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリックトリアミド等)、スルホキシド系溶媒 (例えばジメチルスルホキシド等) 等
- 20 が用いられる。特に、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒が好ましい。

本反応の塩基としては、強塩基、例えばアルカリ金属またはアルカリ土類金属の水素化物 (例、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウム等)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属のアミド類 (例、リチ

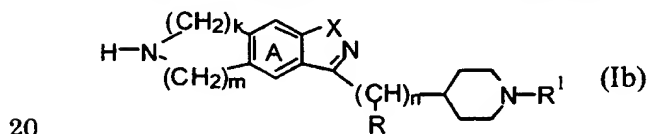
ウムアミド、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、リチウムヘキサメチルシラジド、ナトリウムヘキサメチルシラジド、カリウムヘキサメチルシラジド、カリウムヘキサメチルシラジド等)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の低級アルコキシド(例、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *n*-ブトキシド等)が用いられる。特に、リチウムジイソプロピルアミドが好ましい。該塩基の使用量としては、化合物 (IX) に対して約 1 当量乃至約 3 当量が好ましい。

化合物 (IVb) はそれ自体公知あるいはそれに準じた方法、例えばジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (J. Med. Chem.), 37, 2721 (1994),  
 10 ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (J. Med. Chem.), 38, 2802 (1995) ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (J. Med. Chem.), 40, 1779 (1997), 等に記載の方法あるいはそれに準じた方法に従って製造することができる。

また、化合物 (IVb) の脱離基  $Z^1$  としては、ハロゲン原子 (例えば、臭素、ヨウ素等) が特に好ましい。

また、化合物 (VIIa) と化合物 (IVb) の縮合反応により、前記 1) で述べた化合物 (Va) を製造することができる。本縮合反応は、前記工程 (bk) と同様に行うことができる。

3) 化合物 (IA) は、化合物 (IA) に含まれる式



[式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (以下、化合物 (Ib) と略称することもある) またはその塩と、化合物 (VIIa) を縮合反応に付すことにより製造することができる。

化合物 (Ib) と化合物 (VIIa) を縮合反応は、例えば、前記 1) で述べた「化合物 (Vb) と化合物 (VIa) の縮合反応」と同様に行うことができる。

原料化合物 (Ib) またはその塩は、以下の反応式 3-1 により製造することができる。

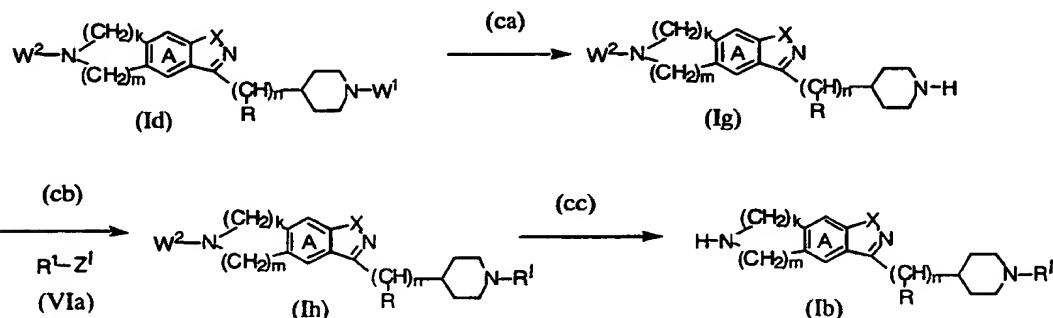
すなわち、

工程 (c a) : 化合物 (I d) の保護基  $W^1$  の脱保護反応により、式 (I g) [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (以下、化合物 (I g) と略称することもある) を製造し、次いで、

- 5 工程 (c b) : 化合物 (I g) と化合物 (V I a) の縮合反応により、式 (I h) [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (以下、化合物 (I h) と略称することもある) を製造した後、

工程 (c c) : 化合物 (I h) の保護基  $W^2$  の脱保護反応を行うことにより、化合物 (I b) を製造することができる。

- 10 工程 (c a) は前記の工程 (a b) と、工程 (c b) は前記の工程 (a c) と、工程 (c c) は前記の工程 (a d) と、それぞれ同様に行うことができる。  
[反応式 3-1]



また、前記の化合物 (I h) は、以下の反応式 3-2 に従って製造すること

- 15 もできる。すなわち、

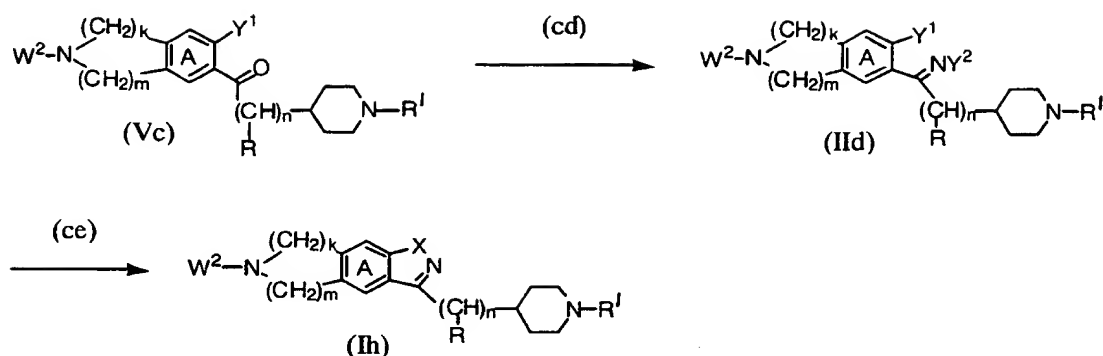
工程 (c d) : 化合物 (V c) のカルボニル基の変換反応により、式 (I I d) [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (以下、化合物 (I I d) と略称することもある) を製造した後、

- 20 工程 (c e) : 化合物 (I I d) の閉環反応を行うことにより、化合物 (I h) を製造することができる。

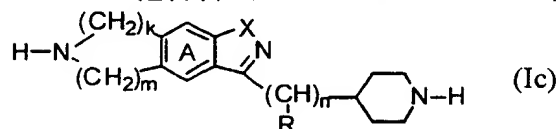
工程 (c d) は前記の工程 (a f) と、工程 (c e) は前記の化合物 (I I) の閉環反応と、それぞれ同様に行うことができる。

[反応式 3-2]





4) 化合物 (I A) で  $R^1 = R^2$  の化合物は、化合物 (I A) に含まれる式



5 [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (以下、化合物 (I c) と略称することもある) またはその塩と、化合物 (V I a) を縮合反応に付すことにより製造することができる。

化合物 (I c) と化合物 (V I a) を縮合反応は、例えば、前記 1) で述べた「化合物 (V b) と化合物 (V I a) の縮合反応」と同様に行うことができる。化合物 (V I a) は化合物 (I c) に対して約 2 当量用いることが好ましい。

10 原料化合物 (I c) またはその塩は、化合物 (I e) の保護基  $W^1$  の脱保護反応、化合物 (I g) の保護基  $W^2$  の脱保護反応、あるいは化合物 (I d) の保護基  $W^1$  と  $W^2$  の脱保護反応により製造することができる。本脱保護反応は、前記工程 (a b) で述べた「保護基  $W^1$  の脱保護反応」と同様に行うことができる。

15

[C] 本項では、化合物 (I)、化合物 (I') および化合物 (I A) の有用性について詳述する。

化合物 (I)、化合物 (I')、化合物 (I A) またはその塩は、哺乳動物の末梢脂肪細胞に作用して、脂肪細胞内 cAMP 濃度の上昇作用、脂肪分解促進作用および熱産生促進作用を有し、哺乳動物 (例えばヒト、サル、マウス、ラット、イヌ、ネコ、ウシなど) において、優れた体重減少作用 (より厳密には、  
20 体脂肪率低下作用) および体重増加抑制作用を示す。

化合物（I）、化合物（I'）、化合物（IA）またはその塩は、例えば公知のマジンドールなどの中枢性食欲抑制剤と比較して、中枢神経系に対する作用との分離が極めてよく、中枢神経作用は無い、もしくは極めて軽微で、毒性が低い特徴を有する。また経口投与により著効を奏する。化合物（I）、化合物（I'）、化合物（IA）またはその塩の急性毒性（LD<sub>50</sub>）は約100 mg/kg以上である。

従って、化合物（I）、化合物（I'）、化合物（IA）またはその塩は、人を含む哺乳動物の肥満および肥満に基づく疾患あるいは肥満と合併しておこる疾患の安全な予防・治療剤として有用である。

化合物（I）、化合物（I'）、化合物（IA）またはその塩の有用な対象疾病名としては、例えば（1）肥満症、（2）肥満に基づく疾患として、（i）糖尿病（特に、インスリン非依存型糖尿病）、（ii）高脂血症、（iii）動脈硬化症、（iv）高血圧症など、（3）肥満と合併しておこる疾患として、（i）耐糖能異常、（ii）高インスリン血症、（iii）低HDLコレステロール血症、（iv）高尿酸血症、（v）痛風、（vi）狭心症、（vii）心筋梗塞、（viii）心機能異常、（ix）心肥大、（x）心不全、（xi）慢性腎炎、（xii）Pickwick症候群、（xiii）睡眠時無呼吸症候群、（xiv）脂肪肝、（xv）胆石症、（xvi）膵炎、（xvii）変形性関節症、（xviii）脊椎すべり症、（xix）卵巣機能障害、（xx）月経異常、（xxi）不妊症、（xxii）扁桃肥大、（xxiii）耳下腺膨張などが挙げられ、上記の化合物（IA）またはその塩は、上記の疾患のなかでも、特に肥満症、インスリン非依存型糖尿病の予防または治療に用いることができる。

化合物（I）、化合物（I'）、化合物（IA）またはその塩は、そのままあるいは自体公知の方法に従って、薬理学的に許容される担体を混合した医薬組成物、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、散剤、顆粒剤、カプセル剤、（ソフトカプセルを含む）、液剤、注射剤、坐剤、徐放剤などとして、ヒトを含む哺乳動物に経口的または非経口的（例、局所、直腸、静脈投与等）に安全に投与することができる。化合物（I）、化合物（I'）、化合物（IA）またはその塩の本発明製剤中の含有量は、製剤全体の約0.1重量%乃至約100重量%である。

化合物（I）、化合物（I'）、化合物（IA）またはその塩は、通常、医薬的に受容な担体または賦形剤とともに製剤化して、ヒトを含む哺乳動物に経口的、もしくは非経口的に投与し得る。

投与量は投与対象、投与ルート、対象疾患の種類、症状などにより差異はあるが、例えば、抗肥満薬として、成人（体重約70kg）に対し、経口剤として一日当たり一回投与ないし2乃至4回の分割投与にて、一日につき有効成分（化合物（I）、化合物（I'）、化合物（IA）またはその塩）として約0.01mg乃至約10,000mg、好ましくは約0.1mg乃至約2,000mg、より好ましくは約0.5mg乃至約1,000mg、更に好ましくは、約25mg乃至約500mgである。

本発明製剤の製造に用いられてもよい薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質があげられ、例えば固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などが用いられる。また、必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤などの添加物を用いることもできる。

賦形剤としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが用いられる。

滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが用いられる。

結合剤としては、例えば結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどが用いられる。

崩壊剤としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、L-ヒドロキシプロピルセルロースなどが用いられる。

溶剤としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油などが用いられる。

溶解補助剤としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが用いられる。

- 5 懸濁化剤としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤；例えば
- 10 ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子などが用いられる。

等張化剤としては、例えばブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトールなどが用いられる。

- 15 緩衝剤としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが用いられる。

無痛化剤としては、例えばベンジルアルコールなどが用いられる。

防腐剤としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが用いられる。

- 20 抗酸化剤としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸などが用いられる。

発明を実施するための最良の形態

本発明は、さらに以下の参考例、実施例、実験例および製剤例によって詳しく説明されるが、これらの例は単なる実施例であって、本発明を限定するもの  
5 ではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

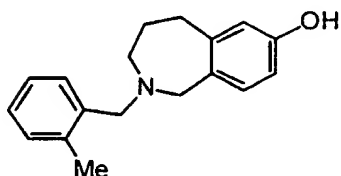
以下の実施例中の「室温」は約 0℃乃至約 30℃を示し、有機溶媒の乾燥には無水硫酸マグネシウムまたは無水硫酸ナトリウムを用いた。％は特記しない限り重量パーセントを意味する。

その他、各略号は以下の意味を示す。

- 10 s : シングレット (singlet)  
d : ダブルレット (doublet)  
t : トリプレット (triplet)  
q : クアルテット (quartet)  
dd : ダブル ダブルレット (double doublet)  
15 dt : ダブル トリプレット (double triplet)  
m : マルチプレット (multiplet)  
br : ブロード (broad)  
J : カップリング定数 (coupling constant)  
Hz : ヘルツ (Hertz)  
20 CDCl<sub>3</sub>: 重クロロホルム  
DMSO : ジメチルスルホキシド  
<sup>1</sup>H NMR : プロトン核磁気共鳴 (通常フリー体として CDCl<sub>3</sub> 中で測定した。)

参考例 1)

- 25 7-ヒドロキシ-2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン



- 1)  $\alpha$ -ブロモ- $\alpha$ -キシレン (3.97ml, 29.6mmol) を、7-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン (5.00g, 28.2mmol)、炭酸カリウム (4.0g) とヨウ化カリウム (触媒量) のエタノール (150ml) 懸濁液に室温で滴下した。混合物を3時間加熱還流し、溶媒を減圧下留去した後、
- 5 残渣を水-酢酸エチルに溶かし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン-酢酸エチル=4:1) により精製して、7-メトキシ-2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン (6.71g)
- 10 を無色油状物として得た。

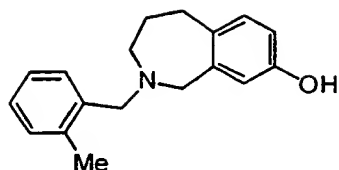
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.60-1.90 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.88 (2H, t-like,  $J = 5.4$  Hz), 3.07 (2H, t-like,  $J = 5.4$  Hz), 3.46 (2H, s), 3.80 (3H, s), 3.81 (2H, s), 6.62 (1H, dd,  $J = 8.0, 2.6$  Hz), 6.73 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 6.90 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.10-7.35 (4H, m).

- 2) 1) で得た7-メトキシ-2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン (6.71g, 23.8mmol) と48%臭化水素酸溶液 (80ml) の混合物を140℃で2時間攪拌した。室温まで冷却後、氷冷下で8規定水酸化ナトリウム水溶液を用いて弱アルカリ性 (pH 約10) とし、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去すると、表題化合物 (5.69g) が mp
- 20 148-149℃の無色結晶として得られた。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.70-1.85 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.83 (2H, t-like,  $J = 5.4$  Hz), 3.08 (2H, t-like,  $J = 5.2$  Hz), 3.48 (2H, s), 3.80 (2H, s), 6.50 (1H, dd,  $J = 8.0, 2.6$  Hz), 6.61 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 6.82 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.10-7.30 (4H, m).

参考例2)

8-ヒドロキシ-2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン



1)  $\alpha$ -ブプロモ- $\alpha$ -キシレン (3.16ml, 23.5mmol) と 8-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン (3.80g, 21.4mmol) を用いて、参考例1)-1)と同様の操作を行うことにより、8-メトキシ-2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン (4.63g) を無色油状物として得た。

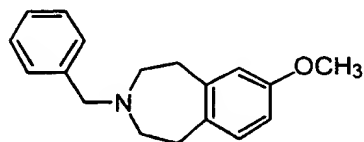
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.60-1.70 (2H, m), 2.19 (3H, s), 2.78 (2H, t-like,  $J = 5.4$  Hz), 3.00 (2H, t-like,  $J = 5.4$  Hz), 3.41 (2H, s), 3.67 (3H, s), 3.73 (2H, s), 6.46 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 6.60 (1H, dd,  $J = 8.0, 2.6$  Hz), 6.98 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.00-7.20 (4H, m).

2) 1) で得た 8-メトキシ-2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン (4.63g, 16.4mmol) を用いて、参考例1)-2)と同様の操作を行うことにより、8-ヒドロキシ-2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン (4.37g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.75-1.85 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.80 (2H, t-like,  $J = 5.0$  Hz), 3.03 (2H, t-like,  $J = 5.0$  Hz), 3.48 (2H, s), 3.70 (2H, s), 6.19 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 6.46 (1H, dd,  $J = 8.0, 2.6$  Hz), 6.88 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.00-7.30 (4H, m).

#### 20 参考例3)

7-メトキシ-3-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン



1) 8-メトキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-2-オン (9.0g, 47.5mmol) のエタノール溶液 (200ml) を、5%

Pd/Cを触媒として、室温で接触水素添加反応を行い、8-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-2-オン (8.3 g) を、mp 162-163℃の無色針状晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 3.06 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.49 - 3.60 (2H, m),  
 5 3.78 (3H, s), 3.81 (2H, s), 6.0 (1H, br, NH), 6.69 (1H, d, J = 2.6 Hz),  
 6.76 (1H, dd, J = 2.6, 8.4 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.4 Hz).

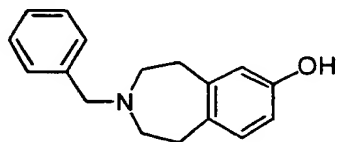
2) 1) で得た8-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-  
 ベンズアゼピン-2-オン (3.5 g, 18.5 mmol) のテトラヒドロフ  
 ラン溶液 (300 ml) に、水素化リチウムアルミニウム (1.4 g, 36.  
 10 8 mmol) を室温で少量ずつ加えた。混合物を4時間加熱還流した後、放冷  
 し、攪拌下に水 (2.8 ml)、次いで10%水酸化ナトリウム水溶液 (2.  
 24 ml) を滴下した。室温で14時間攪拌後、生成した沈殿をろ過して除去  
 し、溶媒を減圧下に留去して、7-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ  
 15 1H-3-ベンズアゼピン (3.0 g) の粗生成物を粘稠な油状物として得  
 た。

3) 2) で得た7-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-  
 ベンズアゼピン (1.0 g) を用いて、参考例1)-1) と同様の操作を行う  
 ことにより、表題化合物 (1.05 g) を油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.55 - 2.68 (4H, m), 2.81 - 2.91 (4H, m), 3.64  
 20 (2H, s), 3.77 (3H, s), 6.58 - 6.68 (2H, m), 6.99 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.18  
 - 7.40 (5H, m).

#### 参考例4)

7-ヒドロキシ-3-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-  
 1H-3-ベンズアゼピン



25

参考例3) で得た7-メトキシ-3-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-  
 テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (0.7 g) を用いて、参考例1)  
 -2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (0.6 g) をmp 13

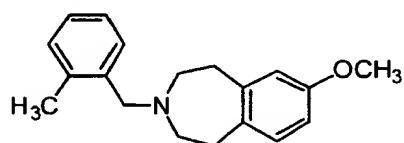


4—137℃の無色粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.53 – 2.70 (4H, m), 2.75 – 2.92 (4H, m), ca. 3.2 (1H, br, OH), 3.65 (2H, s), 6.49 – 6.60 (2H, m), 6.92 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.18 – 7.40 (5H, m).

5 参考例5)

7—メトキシ—3—[(2—メチルフェニル)メチル]—2,3,4,5—テトラヒドロ—1H—3—ベンズアゼピン

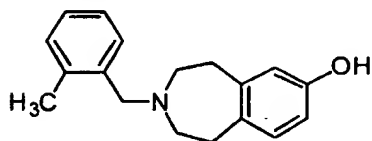


参考例3) — 2) で得た7—メトキシ—2,3,4,5—テトラヒドロ—1H—3—ベンズアゼピン (1.5 g) を用いて、参考例1) — 1) と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (1.8 g) を油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.39 (3H, s), 2.55 – 2.68 (4H, m), 2.77 – 2.89 (4H, m), 3.53 (2H, s), 3.77 (3H, s), 6.58 – 6.67 (2H, m), 6.99 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.10 – 7.37 (4H, m).

15 参考例6)

7—ヒドロキシ—3—[(2—メチルフェニル)メチル]—2,3,4,5—テトラヒドロ—1H—3—ベンズアゼピン

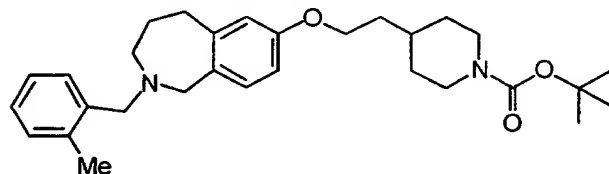


参考例5) で得た7—メトキシ—3—[(2—メチルフェニル)メチル]—2,3,4,5—テトラヒドロ—1H—3—ベンズアゼピン (0.85 g) を用いて、参考例1) — 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (0.7 g) を油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.38 (3H, s), 2.53 – 2.68 (4H, m), 2.72 – 2.87 (4H, m), 3.54 (2H, s), ca. 3.7 (1H, br, OH), 6.48 – 6.58 (2H, m), 6.91 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.05 – 7.37 (4H, m).

25 参考例7)

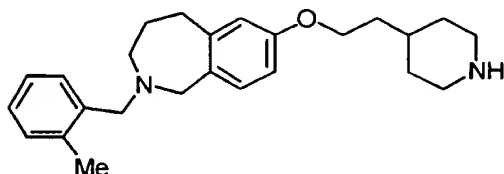
t-ブチル 4-[2-[ [2-[ (2-メチルフェニル) メチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-7-イル] オキシ] エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート



- 5 参考例 1) で得た 7-ヒドロキシ-2-[ (2-メチルフェニル) メチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン (5.00g, 18.7mmol) と t-ブチル 4-(2-ヨードエチル)-1-ピペリジンカルボキシレート (6.34g, 18.7mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (80ml) 溶液に、炭酸カリウム (10.0g) を加え、80℃で 12 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、
- 10 残渣を水-酢酸エチルに溶かし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン-酢酸エチル=19:1) により精製して、表題化合物 (7.46g) を無色油状物として得た。
- <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.00-1.30 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.60-1.80 (7H, m), 2.28 (3H, s), 2.60-2.80 (2H, m), 2.86 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.06 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.46 (2H, s), 3.79 (2H, s), 3.98 (2H, t, J = 5.6 Hz), 4.00-4.20 (2H, m), 6.59 (1H, dd, J = 8.0, 2.4 Hz), 6.71 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.88 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.05-7.30 (4H, m).

参考例 8)

- 20 2-[ (2-メチルフェニル) メチル]-7-[2-(4-ピペリジニル) エトキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン



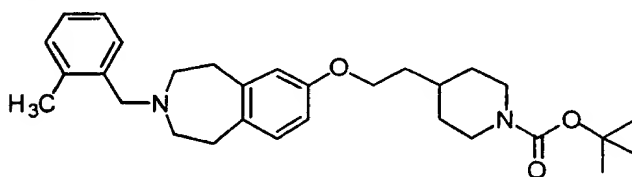
- 参考例 7) で得た t-ブチル 4-[2-[ [2-[ (2-メチルフェニル) メチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-7-イル] オキシ] エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート (7.46g, 15.6mmol) の酢酸
- 25

- エチル溶液 (30ml) に 4 規定塩化水素-酢酸エチル溶液 (100ml) を室温にて加え、2 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、残渣を炭酸カリウム水溶液でアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水炭酸カリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去することにより、表題化合物 (5.20g) を無色油状物として得た。この粗生成物は、さらに精製することなく次の反応に用いた。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.00-1.30 (2H, m), 1.60-1.80 (8H, m), 2.27 (3H, s), 2.60-2.80 (2H, m), 2.87 (2H, t-like,  $J = 5.2$  Hz), 3.05 (2H, t-like,  $J = 5.2$  Hz), 3.46 (2H, s), 3.79 (2H, s), 3.97 (2H, t,  $J = 5.6$  Hz), 4.00-4.20 (2H, m), 6.58 (1H, dd,  $J = 8.0, 2.4$  Hz), 6.72 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 6.88 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.05-7.30 (4H, m).

参考例 9)

- t-ブチル 4- [2- [ [3- [ (2-メチルフェニル) メチル] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル] オキシ] エチル] -1-ピペリジンカルボキシレート

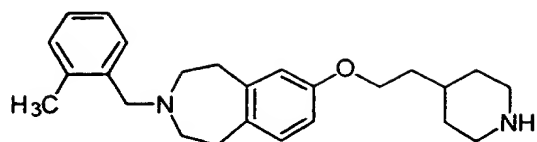


- 参考例 6) で得た 7-ヒドロキシ-3- [ (2-メチルフェニル) メチル] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (0.23g) を用いて、参考例 7) と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (0.29g) を粘稠な油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.02 - 1.27 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.55 - 1.79 (5H, m), 2.39 (3H, s), 2.56 - 2.89 (10H, m), 3.54 (2H, s), 3.92 - 4.17 (4H, m), 6.57 - 6.67 (2H, m), 6.98 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.05 - 7.37 (4H, m).

参考例 10)

- 3- [ (2-メチルフェニル) メチル] -7- [2- (4-ピペリジニル) エトキシ] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン

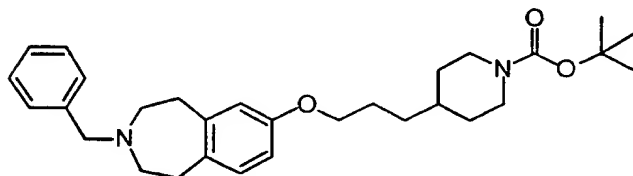


参考例 9) で得た  $\alpha$ -ブチル 4-[2-[ [3-[ (2-メチルフェニル)メチル] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル] オキシ] エチル] -1-ピペリジンカルボキシレート (0.23 g) を用いて、参考例 8) と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (0.185 g) を油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.10 - 1.33 (2H, m), 1.60 - 1.83 (3H, m), 1.92 - 2.08 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.50 - 2.77 (7H, m), 2.78 - 2.90 (4H, m), 3.02 - 3.17 (2H, m), 3.53 (2H, s), 3.97 (2H, t,  $J = 5.9$  Hz), 6.57 - 6.69 (2H, m), 6.98 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.11 - 7.22 (3H, m), 7.25 - 7.37 (1H, m).

参考例 11)

$\alpha$ -ブチル 4-[3-[ [3-(フェニルメチル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル] オキシ] プロピル] -1-ピペリジンカルボキシレート

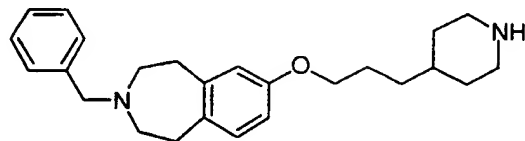


参考例 4) で得た 7-ヒドロキシ-3-フェニルメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (0.11 g) を用いて、参考例 7) と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (0.17 g) を粘稠な油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.97 - 1.23 (2H, m), 1.30 - 1.48 (12H, m), 1.58 - 1.86 (4H, m), 2.54 - 2.77 (6H, m), 2.80 - 2.92 (4H, m), 3.63 (2H, s), 3.91 (2H, t,  $J = 6.4$  Hz), 3.98 - 4.16 (2H, m), 6.57 - 6.66 (2H, m), 6.97 (1H, d,  $J = 7.7$  Hz), 7.21 - 7.38 (5H, m).

参考例 12)

3-(フェニルメチル)-7-[3-(4-ピペリジニル)プロポキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン

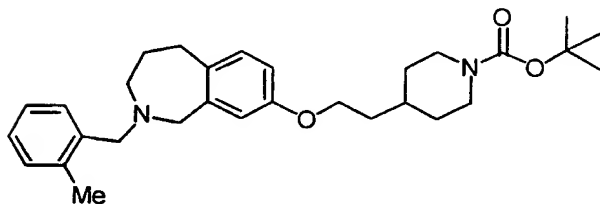


参考例 11) で得た t-ブチル 4-[3-[ [3-(フェニルメチル)-  
5 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル] オキシ] プロピル] -1-ピペリジンカルボキシレート (0.15 g) を用いて、  
参考例 8) と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (0.11 g) を油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.03 - 1.49 (5H, m), 1.63 - 1.99 (5H, m), 2.49  
10 - 2.69 (6H, m), 2.78 - 2.93 (4H, m), 3.01 - 3.19 (2H, m), 3.63 (2H, s),  
3.90 (2H, t, J = 6.2 Hz), 6.56 - 6.68 (2H, m), 6.97 (1H, d, J = 7.7 Hz),  
7.20 - 7.40 (5H, m).

参考例 13)

t-ブチル 4-[2-[ [2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2, 3, 4,  
15 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル] オキシ] エチル] -1-ピペリジンカルボキシレート



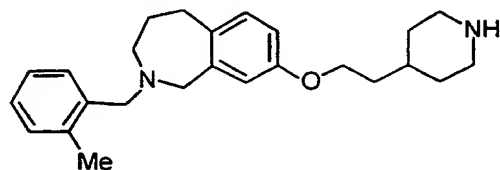
参考例 2) で得た、8-ヒドロキシ-2-[(2-メチルフェニル)メチル]  
-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン (3.94g) を用い  
20 て、参考例 7) と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (4.81 g) を  
粘稠な油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.05-1.30 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.60-1.80 (7H, m), 2.28  
(3H, s), 2.60-2.80 (2H, m), 2.86 (2H, t-like, J = 5.4 Hz), 3.07 (2H, t-like,  
J = 5.2 Hz), 3.49 (2H, s), 3.81 (2H, s), 3.95 (2H, t, J = 5.8 Hz), 4.00-4.20  
25 (2H, m), 6.54 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.67 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 7.05

(1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.10-7.30 (4H, m).

参考例 1 4)

2-[ (2-メチルフェニル) メチル]-8-[2-(4-ピペリジニル) エトキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン



5

参考例 1 3) で得た t-ブチル 4-[2-[ [2-[ (2-メチルフェニル) メチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル] オキシ] エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート (4.81g, 10.1mmol) を用いて、参考例 8) と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (3.61g) を mp 74-75°C の無色結晶として得た。

10

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.05-1.30 (2H, m), 1.50-1.95 (8H, m), 2.28 (3H, s), 2.50-2.70 (2H, m), 2.86 (2H, t-like,  $J = 5.4$  Hz), 3.00-3.15 (4H, m), 3.46 (2H, s), 3.81 (2H, s), 3.94 (2H, t,  $J = 6.2$  Hz), 6.54 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 6.67 (1H, dd,  $J = 8.1, 2.6$  Hz), 7.04 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.09-7.32 (4H, m).

15

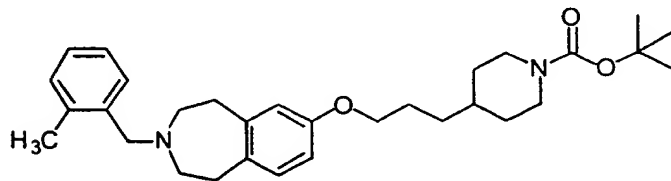
元素分析値  $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}$  として

計算値 : C, 79.32; H, 9.05; N, 7.40.

実験値 : C, 79.00; H, 9.15; N, 7.32.

参考例 1 5)

t-ブチル 4-[3-[ [3-[ (2-メチルフェニル) メチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル] オキシ] プロピル]-1-ピペリジンカルボキシレート



25

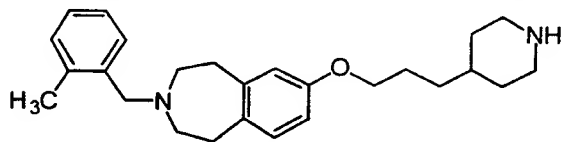
参考例 6) で得た 7-ヒドロキシ-3-[ (2-メチルフェニル) メチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (0.11g)

を用いて、参考例 7) と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (0.15 g) を粘稠な油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.99 - 1.22 (2H, m), 1.29 - 1.50 (12H, m), 1.53 - 1.87 (4H, m), 2.39 (3H, s), 2.54 - 2.90 (10H, m), 3.53 (2H, s), 3.91 (2H, t,  $J = 6.4$  Hz), 4.00 - 4.17 (2H, m), 6.57 - 6.67 (2H, m), 6.98 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.10 - 7.22 (3H, m), 7.24 - 7.36 (1H, m).

参考例 16)

3-[(2-メチルフェニル)メチル]-7-[3-(4-ピペリジニル)プロポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン



10

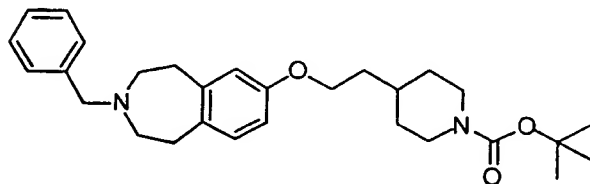
参考例 15) で得た t-ブチル 4-[3-[[3-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]オキシ]プロピル]-1-ピペリジンカルボキシレート (0.14 g) を用いて、参考例 8) と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (0.105 g) を油状物として得た。

15

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.00 - 1.46 (5H, m), 1.58 - 2.03 (5H, m), 2.39 (3H, s), 2.42 - 2.89 (10H, m), 3.02 - 3.18 (2H, m), 3.53 (2H, s), 3.91 (2H, t,  $J = 6.4$  Hz), 6.56 - 6.67 (2H, m), 6.98 (1H, d,  $J = 7.7$  Hz), 7.02 - 7.21 (3H, m), 7.24 - 7.37 (1H, m).

20 参考例 17)

t-ブチル 4-[2-[[3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]オキシ]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート



25

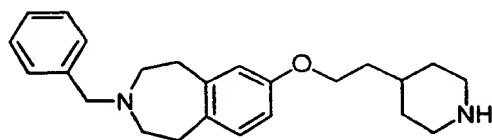
参考例 4) で得た 7-ヒドロキシ-3-フェニルメチル-2,3,4,5-

テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (0.25 g) を用いて、参考例7)と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (0.36 g) を粘稠な油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.03 - 1.28 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.50 - 1.79 (5H, m), 2.55 - 2.92 (10H, m), 3.64 (2H, s), 3.91 - 4.16 (4H, m), 6.56 - 6.67 (2H, m), 6.97 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.21 - 7.38 (5H, m).

参考例18)

3-(フェニルメチル)-7-[2-(4-ピペリジニル)エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン



10

参考例17)で得た t-ブチル 4-[2-[[3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]オキシ]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート (0.34 g) を用いて、参考例8)と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (0.265 g) を油状物として得た。

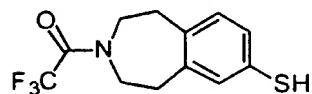
15

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.40 - 2.08 (8H, m), 2.68 - 3.00 (10H, m), 3.30 - 3.46 (2H, m), 3.81 (2H, s), 3.95 (2H, t, J = 5.7 Hz), 6.55 - 6.65 (2H, m), 6.97 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.28 - 7.38 (5H, m).

参考例19)

2,2,2-トリフルオロ-1-(7-スルファニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-3-イル)-1-エタノン

20



3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-スルホニルクロリド (10.0g, 29.3mmol) の酢酸

(80ml) 溶液に亜鉛末 (10g, 153mmol) を加え、10分間加熱還流した。固形物を濾過にて除去し、濾液を減圧下濃縮した後、残査を水-酢酸エチルに溶かし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順

25



次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、表題化合物 (6.35g) を mp 81-85℃ の無色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.85-3.00 (4H, m), 3.42 (1H, s), 3.60-3.80 (4H, m), 6.95-7.15 (3H, m).

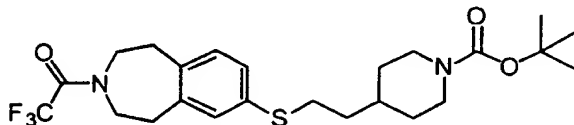
5 元素分析値  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NOS} \cdot \text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 49.14; H, 4.81; N, 4.78.

実験値: C, 49.22; H, 4.06; N, 4.85.

参考例 20)

10 t-ブチル 4-[2-[ [3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-  
テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル] スルファニル] エチル]-  
1-ピペリジンカルボキシレート



参考例 19) で得た 2,2,2-トリフルオロ-1-(7-スルファニル-  
2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-3-イル)-1-  
15 -エタノン (2.41g, 8.75mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド溶液に、t-  
ブチル 4-(2-ヨードエチル)-1-ピペリジンカルボキシレート (2.97g,  
8.76mmol) および無水炭酸カリウム (1g) を加え、室温で 2 時間攪拌した。溶  
媒を減圧下留去後、残渣を水-酢酸エチルに溶かし、酢酸エチルで抽出した。  
抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下  
20 留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒;  
ヘキサン-酢酸エチル=4:1) により精製して、表題化合物 (3.49g) を mp  
100-102℃ の無色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.00-1.20 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.50-1.75 (5H, m),  
2.55-2.80 (2H, m), 2.85-3.00 (6H, m), 3.60-3.80 (4H, m), 4.00-4.15 (2H,  
25 m), 7.00-7.20 (3H, m).

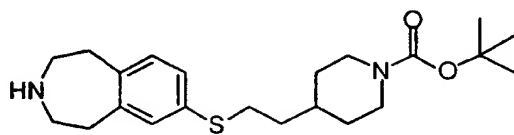
元素分析値  $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  として

計算値: C, 59.24; H, 6.84; N, 5.76.

実験値: C, 59.21; H, 6.79; N, 5.75.

## 参考例 2 1)

1-ブチル 4-[2-[(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)スルファニル]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート



5

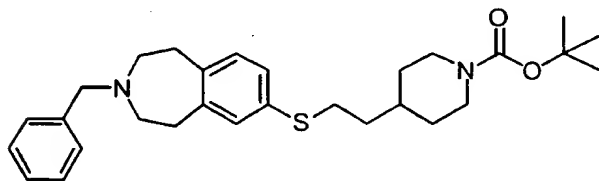
参考例 2 0) で得た 1-ブチル 4-[2-[[3-(トリフルオロアセチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]スルファニル]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート (1.70g, 3.49mmol) のメタノール溶液 (20ml) に、水 (10ml) および飽和炭酸カリウム水溶液

10 (10ml) を加え、室温で 2 時間攪拌した。メタノールを減圧下留去した後、残査を水-酢酸エチルに溶解し、酢酸エチルで 2 回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水炭酸カリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去することにより、表題化合物 (1.50g) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.00-1.20 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.50-1.75 (5H, m),  
15 2.00-2.20 (1H, br), 2.55-2.80 (2H, m), 2.80-3.00 (10H, m), 3.95-4.15 (2H, m), 7.00-7.10 (3H, m).

## 参考例 2 2)

1-ブチル 4-[2-[[3-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]スルファニル]エチル]-1-  
20 -ピペリジンカルボキシレート



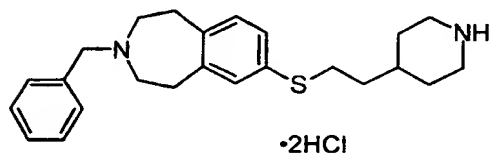
臭化ベンジル (0.503ml, 4.23mmol) を、参考例 2 1) で得た 1-ブチル 4-[2-[(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)スルファニル]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート (1.50g, 3.84mmol) と炭酸カリウム (2.5g) のエタノール (50ml) 懸濁液に室温で滴下  
25

した。混合物を室温で10時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した後、残渣を水-酢酸エチルに溶かし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン-酢酸エチル=3：1）により精製して、表題化合物（1.52g）を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.00-1.20 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.50-1.80 (5H, m), 2.50-2.80 (6H, m), 2.80-3.00 (6H, m), 3.63 (2H, s), 3.95-4.15 (2H, m), 6.95-7.10 (3H, m), 7.20-7.40 (5H, m).

参考例23)

10 3-(フェニルメチル)-7-[[2-(4-ピペリジニル)エチル]スルファニル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン 2塩酸塩



参考例22)で得た1-ブチル 4-[[2-[[3-フェニルメチル-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)]スルファニル]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート (1.52g, 3.16mmol) のエタノール溶液 (30ml) に4規定塩化水素 (酢酸エチル溶液, 30ml) を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、残渣を炭酸カリウム水でアルカリ性にし、ついで水-酢酸エチルに溶解し、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水炭酸カリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去することにより、表題化合物のフリー塩基体 (1.21g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.95-1.20 (2H, m), 1.40-1.75 (5H, m), 1.80-1.90 (1H, br), 2.45-2.70 (6H, m), 2.80-3.10 (8H, m), 3.62 (2H, s), 6.95-7.10 (3H, m), 7.20-7.40 (5H, m).

25 上記フリー塩基体 (240mg) のエタノール溶液を2当量の塩化水素 (エタノール溶液) で処理し、表題化合物 (240mg) を mp 246°C (dec.) の無色結晶として得た。

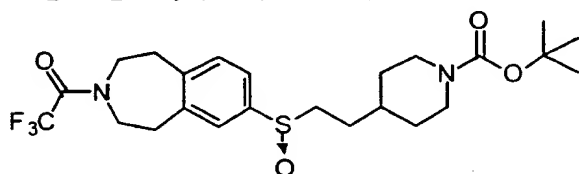
元素分析値  $C_{24}H_{32}N_2S \cdot 2HCl \cdot 0.5H_2O$  として

計算値: C, 62.32; H, 7.63; N, 6.06.

実験値: C, 62.83; H, 7.65; N, 6.44.

参考例 2 4)

- 5 t-ブチル 4-[2-[ [3-(トリフルオロアセチル)-2, 3, 4, 5-  
テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル] スルフィニル] エチル]  
-1-ピペリジンカルボキシレート

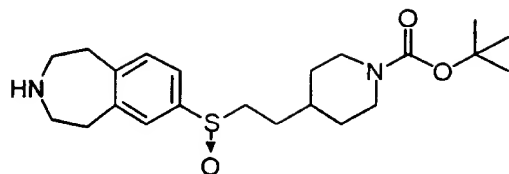


- m-クロロ過安息香酸 (683mg, 3.95mmol) を、参考例 2 0) で得た t-ブチ  
10 ル 4-[2-[ [3-(トリフルオロアセチル)-2, 3, 4, 5-テトラ  
ヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル] スルファニル] エチル] -1  
-ピペリジンカルボキシレート (1.70g, 3.49mmol) のクロロホルム (30ml) 溶  
液に室温で少量ずつ加えた。混合物を室温で 30 分間攪拌した後、水-酢酸エ  
チルに溶解し、酢酸エチルで抽出した。抽出液をチオ硫酸ナトリウム水溶液、  
15 炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネ  
シウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムク  
ロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン-酢酸エチル=1:4) により精製し  
て、表題化合物 (1.71g) を無色油状物として得た。

- $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  1.00-1.20 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.50-1.80 (5H, m),  
20 2.55-2.90 (4H, m), 3.00-3.15 (4H, m), 3.65-3.90 (4H, m), 4.00-4.15 (2H,  
m), 7.25-7.45 (3H, m).

参考例 2 5)

- t-ブチル 4-[2-[ (2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズ  
アゼピン-7-イル) スルフィニル] エチル] -1-ピペリジンカルボキシレ  
25 ート

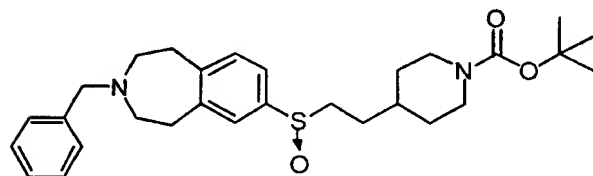


- 参考例 2 4) で得た  $\alpha$ -ブチル 4-[2-[[3-(トリフルオロアセチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル] スルフィニル] エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート (1.70g, 3.38mmol) を用いて、参考例 2 1) と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (1.50g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.00-1.20 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.50-1.80 (5H, m), 2.00-2.10 (1H, br), 2.55-3.10 (12H, m), 4.00-4.15 (2H, m), 7.20-7.40 (3H, m).

10 参考例 2 6)

$\alpha$ -ブチル 4-[2-[[3-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル] スルフィニル] エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート



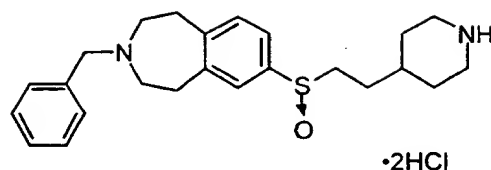
- 15 参考例 2 5) で得た  $\alpha$ -ブチル 4-[2-[(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル) スルフィニル] エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート (1.50g, 3.69mmol)、および臭化ベンジル (0.483ml, 4.06mmol) を用いて、参考例 2 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (1.39g) を無色油状物として得た。

- 20  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.95-1.20 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.50-1.80 (5H, m), 2.50-2.85 (8H, m), 2.90-3.05 (4H, m), 3.63 (2H, s), 3.95-4.15 (2H, m), 7.15-7.40 (8H, m).

参考例 2 7)

- 3-(フェニルメチル)-7-[[2-(4-ピペリジニル) エチル] スルフィニル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン 2 塩
- 25

酸塩



参考例 2 6) で得た 1-ブチル 4- [2- [ [3- (フェニルメチル) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル] スルフィ  
 5 ニル] エチル] -1-ピペリジンカルボキシレート (1.39g, 2.77mmol) を用い  
 て、参考例 2 3) と同様の操作を行うことにより、表題化合物のフリー塩基体  
 (1.03g) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.00-1.20 (2H, m), 1.40-1.75 (5H, m), 1.80-2.00 (1H, br),  
 2.45-2.70 (6H, m), 2.75-3.20 (8H, m), 3.63 (2H, s), 6.95-7.10 (3H, m),  
 10 7.15-7.40 (5H, m).

上記フリー塩基体 (200mg) のエタノール溶液を 2 当量の塩化水素 (エタノール  
 溶液) で処理し、表題化合物 (224mg) を無色非晶状粉末として得た。

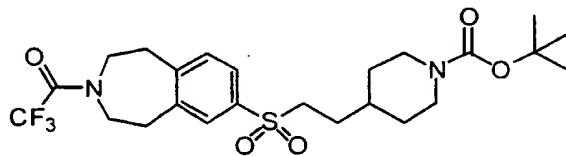
元素分析値 C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>OS · 2HCl · H<sub>2</sub>O として

計算値: C, 59.13; H, 7.44; N, 5.75.

15 実験値: C, 59.05; H, 7.46; N, 5.34.

参考例 2 8)

1-ブチル 4- [2- [ [3- (トリフルオロアセチル) - 2, 3, 4, 5-  
 テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル] スルホニル] エチル]  
 -1-ピペリジンカルボキシレート



20

m-クロロ過安息香酸 (1.24g, 7.18mmol) を、参考例 2 0) で得た 1-ブチ  
 ル 4- [2- [ [3- (トリフルオロアセチル) - 2, 3, 4, 5-テトラ  
 ヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル] スルファニル] エチル] -1  
 -ピペリジンカルボキシレート (1.40g, 2.88mmol) のクロロホルム (10ml) 溶  
 25 液に室温で少量ずつ加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌した後、水-酢酸エチ

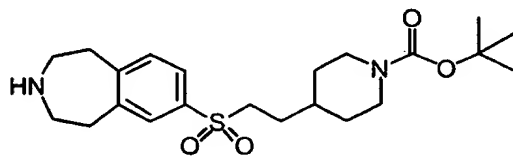
ルに溶解し、酢酸エチルで抽出した。抽出液をチオ硫酸ナトリウム水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサンー酢酸エチル＝１：１）により精製して、

5 表題化合物（１．４９ｇ）を無色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.00-1.20 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.50-1.80 (5H, m), 2.50-2.75 (2H, m), 3.05-3.20 (6H, m), 3.70-3.85 (4H, m), 4.00-4.15 (2H, m), 7.37 (1H, dd,  $J = 8.2, 5.6$  Hz), 7.65-7.75 (2H, m).

参考例 2 9)

- 10 t-ブチル 4-[2-[ (2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル) スルホニル] エチル] -1-ピペリジンカルボキシレート



- 参考例 2 8) で得た t-ブチル 4-[2-[ [3-(トリフルオロアセチル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル] スルホニル] エチル] -1-ピペリジンカルボキシレート（１．５３ｇ，２．９５mmol）を用いて、参考例 2 1) と同様の操作を行うことにより、表題化合物（１．２５ｇ）を mp 102-103℃の無色結晶として得た。
- 15

- $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.95-1.20 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.50-1.75 (5H, m), 1.80-1.90 (1H, br), 2.55-2.75 (2H, m), 2.85-3.15 (10H, m), 4.00-4.15 (2H, m), 7.25-7.30 (1H, m), 7.60-7.65 (2H, m).
- 20

元素分析値  $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$  として

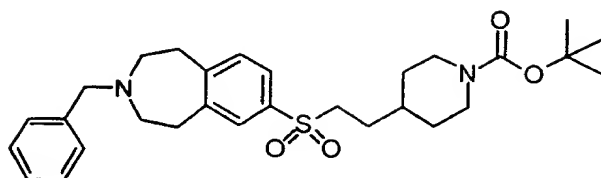
計算値：C, 62.53; H, 8.11; N, 6.63.

実験値：C, 62.63; H, 8.18; N, 6.45.

- 25 参考例 3 0)

t-ブチル 4-[2-[ [3-(フェニルメチル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル] スルホニル] エチル] -1-

ピペリジンカルボキシレート

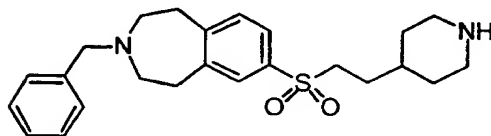


参考例 2 9) で得た 1-ブチル 4-[2-[ (2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-3-ベンズアゼピン-7-イル) スルホニル] エチル] -1-ピペ  
 5 リジンカルボキシレート (1.43g, 3.38mmol) および臭化ベンジル (0.443ml, 3.72mmol) を用いて、参考例 2 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (1.35g) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.95-1.20 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.50-1.80 (5H, m), 2.55-2.75 (6H, m), 2.95-3.15 (6H, m), 3.64 (2H, s), 3.95-4.15 (2H, m),  
 10 7.20-7.40 (6H, m), 7.55-7.70 (2H, m).

参考例 3 1)

3-(フェニルメチル)-7-[ [2-(4-ピペリジニル) エチル] スルホニル] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-3-ベンズアゼピン



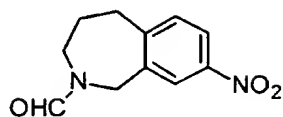
15 参考例 3 0) で得た 1-ブチル 4-[2-[ [3-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-3-ベンズアゼピン-7-イル] スルホニル] エチル] -1-ピペリジンカルボキシレート (1.35g, 2.63mmol) を用いて、参考例 2 3) と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (1.08g) を無色油状物として得た。

20 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.95-1.20 (2H, m), 1.35-2.00 (6H, m), 2.40-2.75 (6H, m), 2.90-3.20 (8H, m), 3.64 (2H, s), 7.20-7.40 (6H, m), 7.55-7.70 (2H, m).

参考例 3 2)

8-ニトロ-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2 H-2-ベンズアゼピン-2-カルボアルデヒド



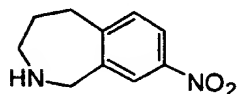


- 1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-カルボアルデヒド (10.0g, 57.1mmol) の濃硫酸 (100ml) 溶液に、硝酸カリウム (6.4g, 63.3mmol) を 0℃ にて少量ずつ加え、3 時間攪拌した。反応混合物を氷-炭酸水素ナトリウムに加え、水層をアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、表題化合物の粗生成物 (7.36g) を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.80-1.95 (2H, m), 3.11 (2H, t-like, J = 5.4 Hz), 3.71 (2H, t-like, J = 5.4 Hz), 4.62 (2H, s), 7.31 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.00-8.10 (2H, m), 8.23 (1H, s).

#### 参考例 3 3)

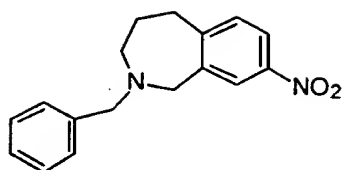
8-ニトロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン



- 参考例 3 2) で得た 8-ニトロ-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-カルボアルデヒド (3.00g, 13.6mmol) のメタノール (30ml) 溶液に濃塩酸 (70ml) を加え、2 時間加熱還流した。メタノールを減圧下留去した後、残査を炭酸水素ナトリウムでアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去すると、表題化合物の粗生成物 (2.22g) を黄色油状物として得た。
- <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.50-1.90 (3H, m), 3.04 (2H, t-like, J = 5.4 Hz), 3.24 (2H, t-like, J = 5.4 Hz), 4.02 (2H, s), 7.30 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.95-8.05 (2H, m).

#### 参考例 3 4)

- 8-ニトロ-2-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

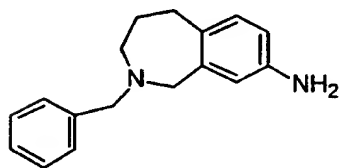


- 参考例 3 3) で得た、8-ニトロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンの粗生成物 (2.22g, 11.5mmol) および臭化ベンジル (1.51ml, 13.9mmol) を用いて、参考例 2 2) と同様の操作を行うことにより、  
5 表題化合物 (520mg) を黄色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.70-1.90 (2H, m), 3.02 (2H, t-like,  $J = 5.4$  Hz), 3.13 (2H, t-like,  $J = 5.4$  Hz), 3.55 (2H, s), 3.92 (2H, s), 7.20-7.40 (6H, m), 7.79 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 8.02 (1H, dd,  $J = 8.0, 2.6$  Hz).

参考例 3 5)

- 10 8-アミノ-2-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

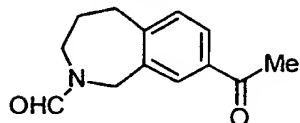


- 参考例 3 4) で得た 8-ニトロ-2-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン (200mg, 0.79mmol) の酢酸 (10ml) 溶液に亜鉛末 (3g, 47mmol) を加え、30 分間加熱還流した。固形物を濾過にて除去し、濾液を減圧下濃縮した後、残渣を炭酸カリウム水溶液を加えてアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を炭酸カリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル) により精製して、表題化合物 (138mg) を無色油状物として得た。  
15

- $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.60-1.80 (2H, m), 2.80 (2H, t-like,  $J = 5.4$  Hz), 3.07 (2H, t-like,  $J = 5.4$  Hz), 3.20-3.60 (2H, br), 3.53 (2H, s), 3.78 (2H, s), 6.31 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 6.47 (1H, dd,  $J = 8.0, 2.6$  Hz), 6.92 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.20-7.40 (5H, m).  
20

- 25 参考例 3 6)

8-アセチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-カルボアルデヒド

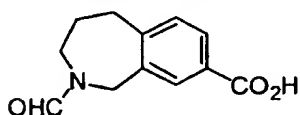


1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-カルボアルデヒド (5.00g, 28.5mmol) および塩化アセチル (2.23ml, 31.4mmol) のジクロロエタン (25ml) 溶液に、塩化アルミニウム (13.3g, 99.7mmol) を室温で少量ずつ加え、12時間攪拌した。反応混合物を氷に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル) により精製して、表題化合物 (3.04g) を無色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.80-1.95 (2H, m), 2.59 (3H, s), 3.00-3.10 (2H, m), 3.68 (2H, t-like,  $J = 5.6$  Hz), 4.61 (2H, s), 7.20-7.30 (1H, m), 7.81 (1H, dd,  $J = 7.8, 2.0$  Hz), 7.94 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.03 (1H, s).

参考例 37)

2-ホルミル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-カルボン酸



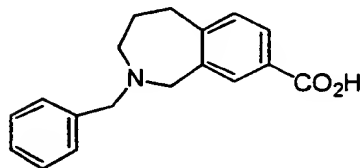
参考例 36) で得た 8-アセチル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-カルボアルデヒド (5.00g, 28.5mmol) の 1, 4-ジオキサン (50ml) 溶液に水酸化ナトリウム 水溶液 (4.8g / 70ml) を加えた。次に、臭素 (2.14ml, 41.6mmol) を  $-15^\circ\text{C}$  で滴下し、 $0^\circ\text{C}$  で 30 分間攪拌した。アセトン (5ml) を加え 10 分間攪拌した後、減圧下濃縮し、酢酸エチルで洗浄した。水層を 5 規定塩酸にて酸性とし、析出した固体を濾過し、次いで水、エチルエーテルで順次洗浄後、風乾することにより、表題化合物 (1.95g) を無色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.80-1.95 (2H, m), 3.00-3.10 (2H, m), 3.69 (2H  $\times$  3/5,

t-like,  $J = 5.4$  Hz), 3.85 (2H×2/5, t-like,  $J = 5.4$  Hz), 4.53 (2H×2/5, s), 4.63 (2H×3/5, s), 7.20-7.30 (1H, m), 7.85-8.20 (3H, m).

参考例 3 8)

2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズ  
5 アゼピン-8-カルボン酸



1) 参考例 3 6) で得た 8-アセチル-1,3,4,5-テトラヒドロ-  
2H-2-ベンズアゼピン-2-カルボアルデヒド (1.90g, 8.67mmol) に濃塩  
酸 (100ml) を加え、80℃で2時間攪拌した。室温まで冷却後、減圧下濃縮す  
ることにより、2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-  
8-カルボン酸 塩酸塩 (1.81g) を無色固体として得た。

2) 1) で得た、2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼ  
ピン-8-カルボン酸 塩酸塩 (1.50g, 6.59mmol) および臭化ベンジル  
(0.823ml, 6.92mmol) を用いて、参考例 2 2) と同様の操作を行うことにより、  
2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズ  
アゼピン-8-カルボン酸 ベンジルエステル (1.24g) を無色油状物として  
得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.80-1.95 (2H, m), 2.85-3.00 (2H, m), 3.15 (2H, t-like,  $J = 5.4$  Hz), 3.53 (2H, s), 3.93 (2H, s), 5.35 (2H, s), 7.20-7.90 (13H, m).

3) 2) で得た 2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ  
-1H-2-ベンズアゼピン-8-カルボン酸 ベンジルエステル (1.23g,  
3.31mmol) のエタノール (50ml) 溶液に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (50ml)  
を加え、1時間加熱還流した。エタノールを減圧下濃縮した後、残査を 2 規定  
塩酸を用いて pH 約 5 とし、酢酸エチルで 3 回抽出した。抽出液を飽和食塩水  
で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去して、表題化合  
物 (804mg) を無色油状物として得た。

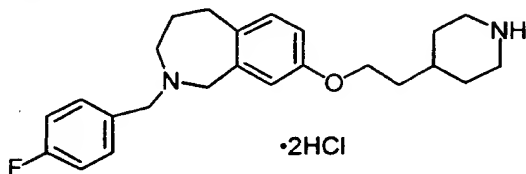
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.80-2.10 (2H, m), 2.80-3.10 (2H, m), 3.30-3.60 (2H, m).

4.05 (2H, s), 4.70 (2H, s), 7.10-8.10 (8H, m).

参考例 39)

2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-8-[2-(4-ピペリジニル)エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2塩

5 酸塩



4-フルオロベンジルブロミドと8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例1)、参考例7)、および参考例8)と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

10

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, フリー塩基) δ 1.05-1.30 (2H, m), 1.50-1.90 (6H, m), 2.50-2.70 (2H, m), 2.85 (2H, t-like, J = 5.4 Hz), 3.00-3.15 (4H, m), 3.49 (2H, s), 3.70-3.85 (4H, m), 3.94 (2H, t, J = 6.2 Hz), 6.48 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.67 (1H, dd, J = 8.2, 2.6 Hz), 6.90-7.10 (3H, m), 7.20-7.30 (2H, m).

15 元素分析値 C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>FN<sub>2</sub>O • 2HCl • 0.5H<sub>2</sub>O として

計算値: C, 62.07; H, 7.38; N, 6.03.

実験値: C, 61.99; H, 7.70; N, 5.78.

参考例 40)

2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-7-[2-(4-ピペリジニル)エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2塩酸塩

20



4-フルオロベンジルブロミドと7-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例1)、参考例7)および参考例8)と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末とし

25

て得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , フリー塩基)  $\delta$  1.05-1.30 (2H, m), 1.50-1.90 (6H, m),  
2.50-2.70 (2H, m), 2.86 (2H, t-like,  $J = 5.4$  Hz), 3.00-3.15 (4H, m), 3.46  
(2H, s), 3.65-3.80 (4H, m), 3.99 (2H, t,  $J = 6.2$  Hz), 6.59 (1H, dd,  $J =$   
5 8.0, 2.6 Hz), 6.72 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 6.81 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 6.80-7.05  
(2H, m), 7.40-7.50 (2H, m).

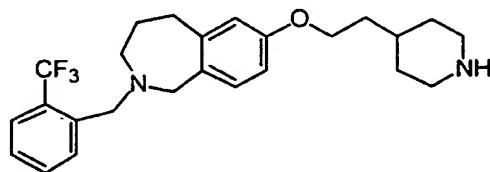
元素分析値  $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{FN}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 59.75; H, 7.52; N, 5.81.

実験値: C, 59.82; H, 7.57; N, 5.32.

10 参考例 4 1)

2-[[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-7-[2-(4-ピペリジニル)エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン



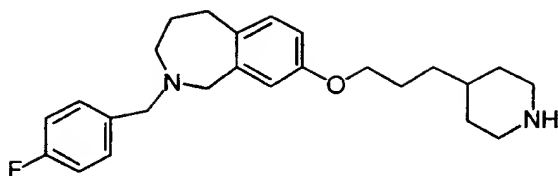
15 2-(トリフルオロメチル)ベンジルブロミドと7-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例1)、参考例7) および参考例8) と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.05-1.30 (2H, m), 1.65-1.85 (6H, m), 2.50-3.20 (10H, m),  
20 3.72 (2H, s), 3.75 (2H, s), 3.99 (2H, t,  $J = 6.2$  Hz), 6.59 (1H, dd,  $J =$   
8.2, 2.6 Hz), 6.72 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 6.83 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.31 (1H,  
t,  $J = 7.6$  Hz), 7.50 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz), 7.61 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.81  
(1H, d,  $J = 7.8$  Hz).

参考例 4 2)

25 2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-8-[3-(4-ピペリジニル)プロポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

131



4-フルオロベンジルブロミドと8-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例1)、参考例7) および参考例8) と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を mp 88-89℃の無色結晶として得た。

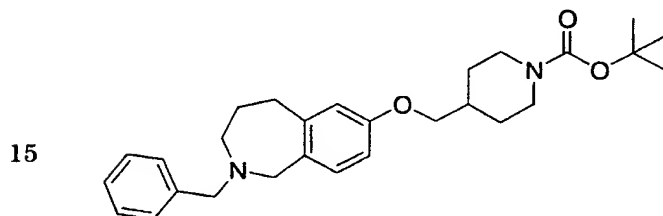
元素分析値  $C_{24}H_{33}FN_2O \cdot 0.5H_2O$  として

計算値： C, 74.04; H, 8.45; N, 6.91.

実験値： C, 73.82; H, 8.10; N, 6.74.

### 参考例 4 3

10    t-ブチル 4-[ [2-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ  
-1 H-2-ベンズアゼピン-7-イル] オキシメチル] -1-ピペリジンカル  
ボキシレート



7-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例 1) および参考例 7) と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を mp 103-104° C の無色結晶として得た。

20 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.10–2.10 (7H, m), 1.47 (9H, s), 2.65–2.90 (4H, m), 3.09 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.51 (2H, s), 3.79 (2H, d, J = 7.6 Hz), 3.81 (2H, s), 4.05–4.25 (2H, br), 6.59 (1H, dd, J = 8.2, 2.6 Hz), 6.71 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.84 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.20–7.40 (5H, m).

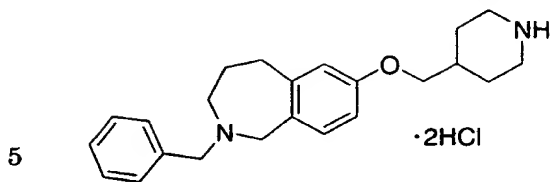
元素分析値  $C_{28}H_{38}N_2O_3$  として

25 計算値： C, 74.63; H, 8.50; N, 6.22.

實驗值： C, 74.56; H, 8.40; N, 6.43.

### 参考例 4 4

2-(フェニルメチル)-7-[(4-ピペリジニル)メトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2塩酸塩

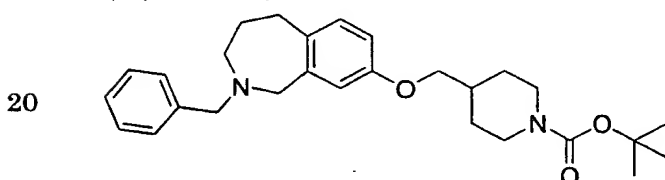


参考例 4 3) で得た t-ブチル 4-[[2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-7-イル]オキシメチル]-1-ピペリジンカルボキシレートを用いて、参考例 8) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , フリー塩基)  $\delta$  1.15-1.40 (2H, m), 1.65-2.00 (6H, m), 2.64 (2H, dt,  $J = 8.2, 2.6$  Hz), 2.80-2.90 (2H, m), 3.00-3.20 (4H, m), 3.50 (2H, s), 3.76 (2H, d,  $J = 6.2$  Hz), 3.81 (2H, s), 6.59 (1H, dd,  $J = 8.2, 2.6$  Hz), 6.71 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 6.83 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.20-7.40 (5H, m).

15 参考例 4 5

t-ブチル 4-[[2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシメチル]-1-ピペリジンカルボキシレート



8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例 1) および参考例 7) と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を mp 116-118°C の無色結晶として得た。

25  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.10-1.40 (2H, m), 1.47 (9H, s), 1.50-2.00 (5H, m), 2.65-2.90 (4H, m), 3.09 (2H, t-like,  $J = 5.2$  Hz), 3.54 (2H, s), 3.73 (2H, d,  $J = 6.2$  Hz), 3.82 (2H, s), 4.05-4.25 (2H, br), 6.49 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 6.65 (1H, dd,  $J = 8.2, 2.4$  Hz), 7.04 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.20-7.40 (5H, m).

元素分析値  $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_3$  として

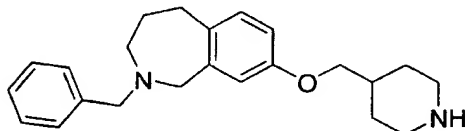


計算値 : C, 74.63; H, 8.50; N, 6.22.

実験値 : C, 74.44; H, 8.55; N, 6.10.

参考例 4 6

2-(フェニルメチル)-8-[(4-ピペリジニル)メトキシ]-2,3,  
5 4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2 塩酸塩



参考例 4 5) で得た t-ブチル 4-[[2-(フェニルメチル)-2,3,  
10 4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシメチル]-  
1-ピペリジンカルボキシレートを用いて、参考例 8) と同様の操作を行う  
ことにより、表題化合物を mp 103-105°C の無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.15-1.40 (2H, m), 1.65-2.00 (6H, m), 2.65 (2H, dt, J = 8.2, 2.6  
Hz), 2.80-2.90 (2H, m), 3.00-3.20 (4H, m), 3.54 (2H, s), 3.72 (2H, d, J = 5.8 Hz), 3.83  
15 (2H, s), 6.51 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.67 (1H, dd, J = 8.2, 2.6 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.2  
Hz), 7.20-7.40 (5H, m).

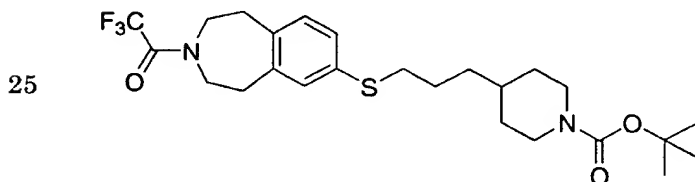
元素分析値 C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O · 2HCl · H<sub>2</sub>O として

計算値 : C, 62.58; H, 7.76; N, 6.35.

実験値 : C, 62.64; H, 8.03; N, 6.07.

20 参考例 4 7

t-ブチル 4-[3-[[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-  
テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]スルファニル]プロピル]-  
1-ピペリジンカルボキシレート



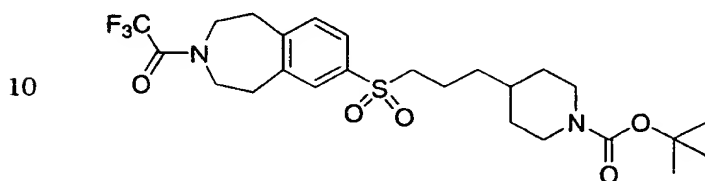
参考例 1 9) で得た 2,2,2-トリフルオロ-1-(7-スルファニル-  
2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-3-イル)-1-エ

タノンを用いて、参考例 20) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を mp 104-105° C の無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.00-1.75 (9H, m), 1.45 (9H, s), 2.55-2.75 (2H, m), 2.85-3.00 (6H, m), 3.65-3.85 (4H, m), 4.00-4.15 (2H, m), 7.00-7.20 (2H, m), 7.27 (1H, s).

#### 5 参考例 48

t-ブチル 4-[3-[ [3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル] スルホニル] プロピル]-1-ピペリジンカルボキシレート

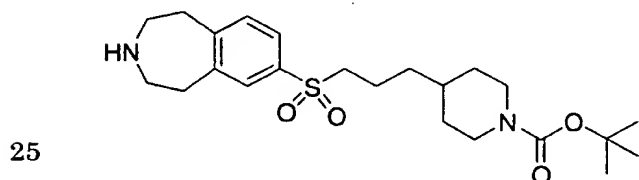


参考例 47) で得た t-ブチル 4-[3-[ [3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル] スルファニル] プロピル]-1-ピペリジンカルボキシレートを用いて、参考例 28) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.90-1.85 (9H, m), 1.45 (9H, s), 2.55-2.75 (2H, m), 3.00-3.20 (6H, m), 3.65-3.85 (4H, m), 3.95-4.15 (2H, m), 7.30-7.45 (1H, m), 7.65-7.80 (2H, m).

#### 参考例 49

20 t-ブチル 4-[3-[ (2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル) スルホニル] プロピル]-1-ピペリジンカルボキシレート



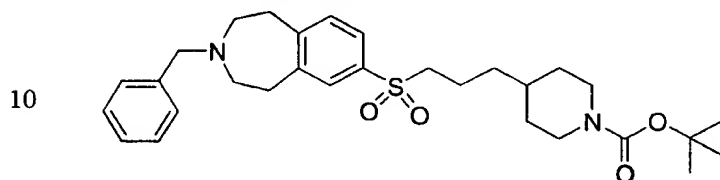
参考例 48) で得た t-ブチル 4-[3-[ [3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル] スルホニル] プロピル]-1-ピペリジンカルボキシレートを用いて、参考例

21)と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.90-1.85 (9H, m), 1.44 (9H, s), 2.10-2.30 (1H, br), 2.50-2.75 (2H, m), 2.90-3.10 (10H, m), 3.95-4.20 (2H, m), 7.20-7.35 (1H, m), 7.60-7.65 (2H, m).

#### 5 参考例 50

t-ブチル 4-[3-[ [3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル] スルホニル] プロピル]-1-ピペリジンカルボキシレート



参考例 49) で得た t-ブチル 4-[3-[ [2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル] スルホニル] プロピル]-1-ピペリジンカルボキシレートを用いて、参考例 22) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

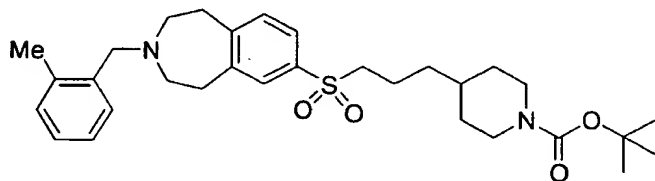
15

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.90-1.85 (9H, m), 1.45 (9H, s), 2.50-2.75 (6H, m), 2.95-3.10 (6H, m), 3.64 (2H, s), 3.95-4.15 (2H, m), 7.20-7.40 (6H, m), 7.60-7.65 (2H, m).

#### 参考例 51

t-ブチル 4-[3-[ [3-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル] スルホニル] プロピル]-1-ピペリジンカルボキシレート

20



参考例 49) で得た t-ブチル 4-[3-[ (2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル) スルホニル] プロピル]-1-ピペリジンカルボキシレートを用いて、参考例 22) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

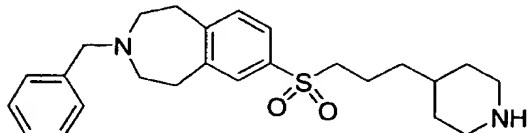
25

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.90-2.00 (9H, m), 1.45 (9H, s), 2.39 (3H, s), 2.50-2.75 (6H, m),

2.90-3.10 (6H, m), 3.54 (2H, s), 3.95-4.15 (2H, m), 7.10-7.35 (5H, m), 7.60-7.65 (2H, m).

#### 参考例 5 2

3 - (フェニルメチル) - 7 - [ [ 3 - (4 - ピペリジニル) プロピル] スル  
5 ホニル] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンズアゼピン

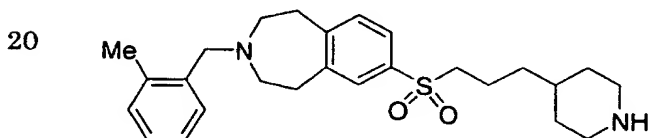


参考例 5 0) で得た t - ブチル 4 - [ 3 - [ [ 3 - (フェニルメチル) -  
10 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンズアゼピン - 7 - イル] スルホ  
ニル] プロピル] - 1 - ピペリジンカルボキシレートを用いて、参考例 2 3)  
と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.90-1.40 (5H, m), 1.50-1.95 (4H, m), 2.10-2.70 (1H, br), 2.53  
15 (2H, dt, J = 12.2, 2.6 Hz), 2.55-2.70 (4H, m), 2.90-3.10 (8H, m), 3.64 (2H, s), 7.20-  
7.40 (6H, m), 7.60-7.65 (2H, m).

#### 参考例 5 3

3 - [ (2 - メチルフェニル) メチル] - 7 - [ [ 3 - (4 - ピペリジニル)  
20 プロピル] スルホニル] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンズア  
ゼピン



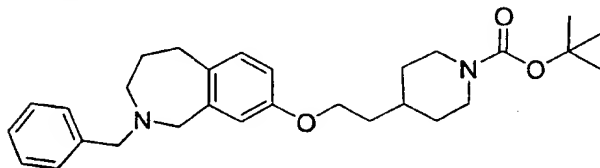
参考例 5 1) で得た t - ブチル 4 - [ 3 - [ [ 3 - [ (2 - メチルフェニ  
25 ル) メチル] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンズアゼピン - 7  
- イル] スルホニル] プロピル] - 1 - ピペリジンカルボキシレートを用いて、  
参考例 2 3) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として  
得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.90-1.40 (5H, m), 1.50-1.90 (4H, m), 1.90-2.05 (1H, br), 2.39  
(3H, s), 2.45-2.75 (6H, m), 2.90-3.10 (8H, m), 3.54 (2H, s), 7.15-7.35 (5H, m),

7.60-7.65 (2H, m).

#### 参考例 5 4

t-ブチル 4-[2-[ [2-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラ  
ヒドロ-1 H-2-ベンズアゼピン-8-イル] オキシ] エチル]-1-ピペリ  
5 ジンカルボキシレート

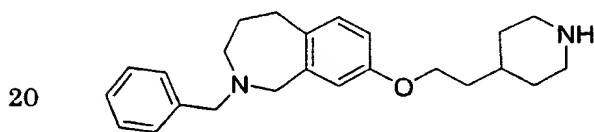


8-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-2-ベンズアゼピンを  
10 用いて、参考例 1) および参考例 7) と同様の操作を順次行うことにより、表  
題化合物を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.00-1.90 (9H, m), 1.46 (9H, s), 2.60-2.80 (2H, m), 2.80-2.90  
(2H, m), 3.09 (2H, t-like, J = 5.2Hz), 3.54 (2H, s), 3.83 (2H, s), 3.94 (2H, t, J = 5.8Hz),  
4.00-4.20 (2H, m), 6.50 (1H, d, J = 2.6Hz), 6.66 (1H, dd, J = 8.0, 2.6Hz), 7.04 (1H, d,  
15 J = 8.0Hz), 7.10-7.40 (5H, m).

#### 参考例 5 5

2-(フェニルメチル)-8-[ [2-(4-ピペリジニル) エチル] オキシ]  
-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-2-ベンズアゼピン

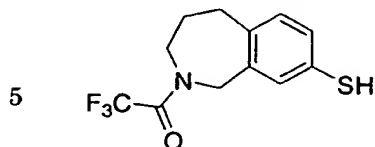


参考例 5 4) で得た t-ブチル 4-[2-[ [2-(フェニルメチル)-  
2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-2-ベンズアゼピン-8-イル] オキシ]  
エチル]-1-ピペリジンカルボキシレートを用いて、参考例 8) と同様の操  
25 作を行うことにより、表題化合物を mp 43-44° C の無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.05-1.30 (2H, m), 1.50-1.80 (7H, m), 1.85-2.05 (1H, br), 2.55-  
2.70 (2H, m), 2.80-2.95 (2H, m), 3.00-3.20 (4H, m), 3.54 (2H, s), 3.84 (2H, s), 3.94  
(2H, t, J = 6.0Hz), 6.52 (1H, d, J = 2.6Hz), 6.67 (1H, dd, J = 8.2, 2.6Hz), 7.05 (1H, d, J  
= 8.2Hz), 7.20-7.40 (5H, m).

## 参考例 5 6

2, 2, 2-トリフルオロ-1-(7-スルファニル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-2-ベンズアゼピン-2-イル)-1-エタノン



2-(トリフルオロアセチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-2-ベンズアゼピン-8-スルホニルクロリドを用いて、参考例 1 9) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を mp 94-95° C の無色結晶として得た。

10 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.80-2.00 (2H, m), 2.41 (1H, s), 2.95-3.10 (2H, m), 3.80-4.00 (2H, m), 4.61 and 4.68 (2H, s and s), 7.15-7.45 (3H, m).

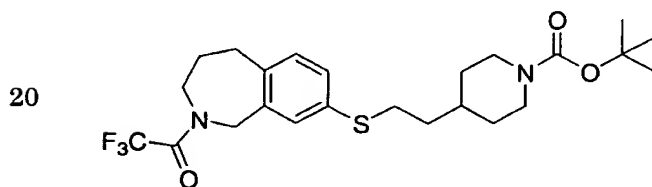
元素分析値 C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>NOS として

計算値: C, 52.35; H, 4.39; N, 5.09.

実験値: C, 53.10; H, 4.47; N, 4.50.

## 15 参考例 5 7

t-ブチル 4-[2-[2-(トリフルオロアセチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-2-ベンズアゼピン-8-イル]スルファニル]エチル]-1-ピペリジンカルボキシレート

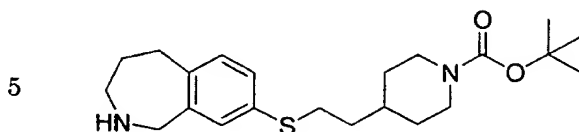


参考例 5 6) で得た 2, 2, 2-トリフルオロ-1-(7-スルファニル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-2-ベンズアゼピン-2-イル)-1-エタノンを  
25 用いて、参考例 2 0) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.00-1.25 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.45-1.75 (9H, m), 2.55-2.80 (2H, m), 2.85-3.10 (2H, m), 3.80-4.20 (4H, m), 4.50-4.70 (2H, m), 7.00-7.25 (3H, m).

## 参考例 5 8

t-ブチル 4- [2- [(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-2-ベンズアゼピン-8-イル) スルファニル] エチル] -1-ピペリジンカルボキシレート

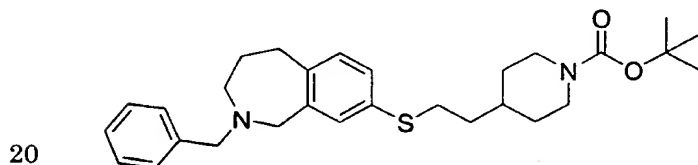


参考例 5 7) で得た t-ブチル 4- [2- [[2- (トリフルオロアセチル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-2-ベンズアゼピン-8-イル] スルファニル] エチル] -1-ピペリジンカルボキシレートを用いて、参考例 2 1) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.00-1.30 (2H, m), 1.40-1.80 (19H, m), 2.30-2.45 (1H, br), 2.55-2.80 (2H, m), 2.85-3.00 (2H, m), 3.19 (1H, t,  $J = 5.2\text{Hz}$ ), 3.67 (1H, t,  $J = 6.4\text{Hz}$ ), 3.90 (1H, s), 4.00-4.20 (2H, m), 7.00-7.30 (3H, m).

#### 参考例 5 9

15 t-ブチル 4- [2- [[2- (フェニルメチル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-2-ベンズアゼピン-8-イル] スルファニル] エチル] -1-ピペリジンカルボキシレート



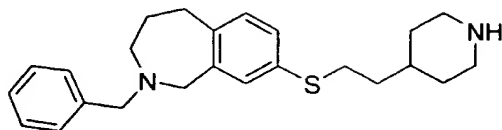
参考例 5 8) で得た t-ブチル 4- [2- [(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-2-ベンズアゼピン-8-イル) スルファニル] エチル] -1-ピペリジンカルボキシレートを用いて、参考例 2 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

25  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.00-1.20 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.50-1.95 (7H, m), 2.55-2.80 (2H, m), 2.80-2.95 (4H, m), 3.11 (2H, t-like,  $J = 5.2\text{Hz}$ ), 3.52 (2H, s), 3.82 (2H, s), 4.00-4.20 (2H, m), 6.85-6.90 (1H, m), 7.00-7.15 (2H, m), 7.20-7.40 (5H, m).

#### 参考例 6 0

2- (フェニルメチル) -8- [[2- (4-ピペリジニル) エチル] スルフ

アニル] - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-2-ベンズアゼピン

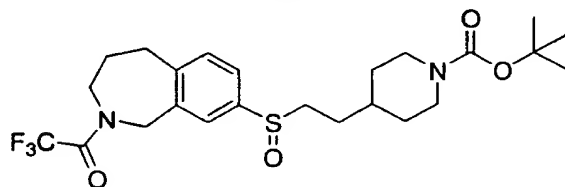


- 5 参考例 5 9) で得た t-ブチル 4-[2-[ [2-(フェニルメチル) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-2-ベンズアゼピン-8-イル] スルファニル] エチル] -1-ピペリジンカルボキシレートを用いて、参考例 2 3) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.95-1.25 (2H, m), 1.40-1.80 (8H, m), 2.45-2.70 (2H, m), 2.80-2.95 (4H, m), 2.95-3.20 (4H, m), 3.53 (2H, s), 3.83 (2H, s), 6.85-6.95 (1H, m), 7.00-7.15 (2H, m), 7.20-7.40 (5H, m).

#### 参考例 6 1

- t-ブチル 4-[2-[ [2-(トリフルオロアセチル) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-2-ベンズアゼピン-8-イル] スルフィニル] エチル] -1-ピペリジンカルボキシレート



- 20 参考例 5 7) で得た t-ブチル 4-[2-[ [2-(トリフルオロアセチル) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-2-ベンズアゼピン-8-イル] スルファニル] エチル] -1-ピペリジンカルボキシレートを用いて、参考例 2 4) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

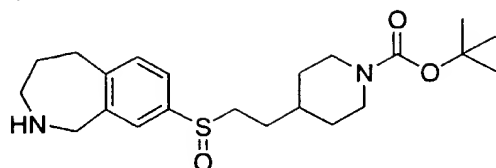
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.90-1.20 (2H, m), 1.30-1.80 (5H, m), 1.44 (9H, s), 1.85-2.00 (2H, m), 2.55-2.90 (4H, m), 3.00-3.15 (2H, m), 3.80-4.20 (4H, m), 4.55-4.80 (2H, m), 7.30-7.60 (3H, m).

#### 参考例 6 2

t-ブチル 4-[2-[ (2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-2-ベンズアゼピン-8-イル) スルフィニル] エチル] -1-ピペリジンカルボキシレー



ト

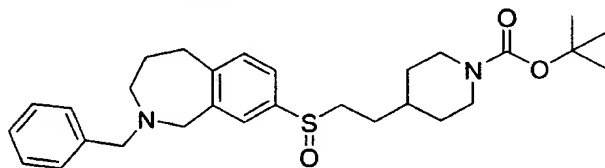


- 5 参考例 6 1) で得た t-ブチル 4-[2-[ [2-(トリフルオロアセチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-2-ベンズアゼピン-8-イル] スルフィニル] エチル]-1-ピペリジンカルボキシレートを用いて、参考例 2 1) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.00-1.20 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.50-1.90 (8H, m), 2.55-2.85  
10 (4H, m), 2.95-3.10 (2H, m), 3.23 (2H, t-like, J = 4.6Hz), 3.95-4.20 (4H, m), 7.25-7.40 (3H, m).

### 参考例 6 3

- t-ブチル 4-[2-[ [2-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラ  
15 ヒドロ-1 H-2-ベンズアゼピン-8-イル] スルフィニル] エチル]-1-ピ  
ペリジンカルボキシレート

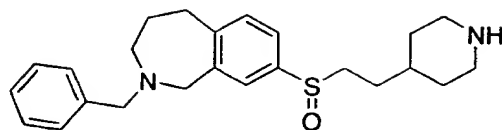


- 参考例 6 2) で得た t-ブチル 4-[2-[ (2, 3, 4, 5-テトラヒ  
20 ドロ-1 H-2-ベンズアゼピン-8-イル) スルフィニル] エチル]-1-ピ  
ペリジンカルボキシレートを用いて、参考例 2 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.00-1.20 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.50-2.10 (7H, m), 2.55-2.85  
(4H, m), 2.90-3.05 (2H, m), 3.12 (2H, t-like, J = 5.4Hz), 3.54 (2H, s), 3.91 (2H, s),  
25 3.95-4.20 (2H, m), 7.13 (1H, d, J = 1.8Hz), 7.20-7.35 (6H, m), 7.42 (1H, dd, J = 7.6,  
1.8Hz).

### 参考例 6 4

2-(フェニルメチル)-8-[ [2-(4-ピペリジニル) エチル] スルフィニル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-2-ベンズアゼピン



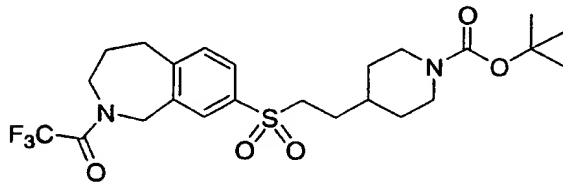
参考例 6 3) で得た t-ブチル 4-[2-[ [2-(フェニルメチル)-  
 5 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-2-ベンズアゼピン-8-イル] スル  
 フィニル] エチル] -1-ピペリジンカルボキシレートを用いて、参考例 2 3)  
 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.00-1.20 (2H, m), 1.45-2.10 (8H, m), 2.50-2.70 (2H, m), 2.80-  
 2.95 (4H, m), 3.00-3.20 (4H, m), 3.52 (2H, s), 3.83 (2H, s), 6.85-7.15 (3H, m), 7.20-  
 10 7.40 (5H, m).

#### 参考例 6 5

t-ブチル 4-[2-[ [2-(トリフルオロアセチル)-2, 3, 4, 5-  
 テトラヒドロ-1 H-2-ベンズアゼピン-8-イル] スルホニル] エチル] -  
 1-ピペリジンカルボキシレート

15



参考例 5 7) で得た t-ブチル 4-[2-[ [2-(トリフルオロアセチ  
 ル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-2-ベンズアゼピン-8-イル]  
 20 スルファニル] エチル] -1-ピペリジンカルボキシレートを用いて、参考例  
 2 8) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を mp 129-131° C の無色  
 結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.95-1.20 (2H, m), 1.30-1.80 (5H, m), 1.44 (9H, s), 1.85-2.05  
 (2H, m), 2.50-2.75 (2H, m), 3.00-3.20 (4H, m), 3.80-4.20 (4H, m), 4.67 and 4.76 (2H,  
 25 s and s), 7.38 (1H, d,  $J = 7.38\text{Hz}$ ), 7.76 (1H, dd,  $J = 8.2, 1.8\text{Hz}$ ), 7.91 (1H, d,  $J =$   
 1.8Hz).

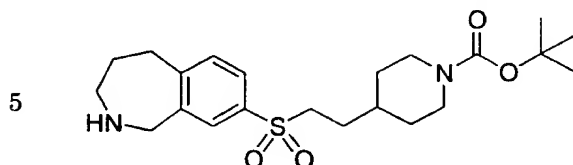
元素分析値  $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$  として

計算値: C, 55.58; H, 6.41; N, 5.40.

実験値: C, 55.52; H, 6.31; N, 5.48.

## 参考例 6 6

t-ブチル 4- [2- [(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-2-ベンズアゼピン-8-イル) スルホニル] エチル] -1-ピペリジンカルボキシレート



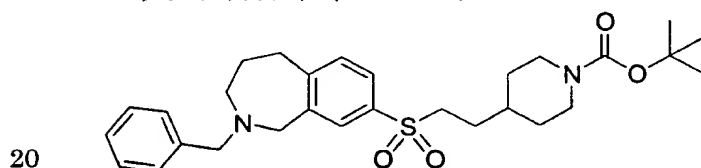
参考例 6 5) で得た t-ブチル 4- [2- [[2- (トリフルオロアセチル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-2-ベンズアゼピン-8-イル] スルホニル] エチル] -1-ピペリジンカルボキシレートを用いて、参考例 2

10 1) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.95-1.25 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.50-1.95 (8H, m), 2.55-2.75 (2H, m), 2.90-3.15 (4H, m), 3.24 (2H, t-like,  $J = 5.2\text{Hz}$ ), 3.95-4.15 (2H, m), 4.00 (2H, s), 7.34 (1H, d,  $J = 7.4\text{Hz}$ ), 7.60-7.75 (2H, m).

## 参考例 6 7

15 t-ブチル 4- [2- [[2- (フェニルメチル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-2-ベンズアゼピン-8-イル] スルホニル] エチル] -1-ピペリジンカルボキシレート

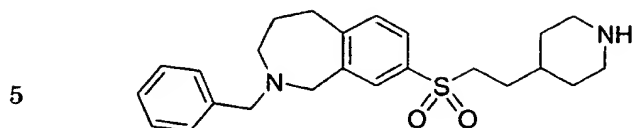


参考例 6 6) で得た t-ブチル 4- [2- [(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-2-ベンズアゼピン-8-イル) スルホニル] エチル] -1-ピペリジンカルボキシレートを用いて、参考例 2 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色油状物として得た。

25  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.95-1.20 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.50-1.90 (7H, m), 2.55-2.75 (2H, m), 2.95-3.10 (4H, m), 3.13 (2H, t-like,  $J = 5.2\text{Hz}$ ), 3.54 (2H, s), 3.91 (2H, s), 3.95-4.20 (2H, m), 7.20-7.40 (6H, m), 7.43 (1H, d,  $J = 1.8\text{Hz}$ ), 7.68 (1H, dd,  $J = 7.7, 1.8\text{Hz}$ ).

## 参考例 6 8

2- (フェニルメチル) - 8 - [ [ 2 - ( 4 - ピペリジニル ) エチル ] スルフィニル ] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン

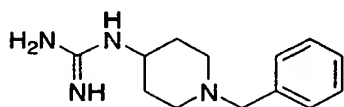


参考例 6 7) で得た t-ブチル 4- [ 2 - [ [ 2 - (フェニルメチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 8 - イル ] スルホニル ] エチル ] - 1 - ピペリジンカルボキシレートを用いて、参考例 2 3) と  
10 同様の操作を行うことにより、表題化合物を mp 83-85° C の無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.95-1.90 (12H, m), 2.45-2.65 (2H, m), 2.90-3.20 (6H, m), 3.54 (2H, s), 3.91 (2H, s), 7.20-7.40 (6H, m), 7.40-7.45 (1H, m), 7.65-7.75 (1H, m).

参考例 6 9

15 N - [ 1 - (フェニルメチル) - 4 - ピペリジニル ] グアニジン



1) 1 - (フェニルメチル) - 4 - アミノピペリジン (2.0ml, 10.6mmol) の  
20 THF 溶液(50ml) に t-ブチル [ ( t-ブトキシカルボニル ) アミノ ] (メチルチオ) メチリデンカルバメート (3.08g, 10.6mmol) を加え、3 時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; 酢酸エチル) により精製して、無色油状物(1.02g) を得た。  
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.20-1.70 (2H, m), 1.45 (18H, s), 1.80-2.25 (4H, m), 2.70-2.90  
25 (2H, m), 3.40-4.00 (1H, br), 3.45-3.55 (2H, m), 5.00-5.20 (1H, m), 7.20-7.40 (5H, m), 7.95-8.05 (1H, m).

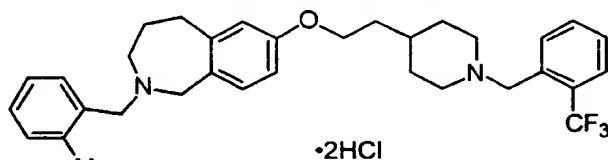
2) 1) で得た油状物 (1.02g, 2.36mmol) のエタノール溶液 (50ml) に 9.8 規定塩化水素エタノール溶液(50ml) を加え、室温で 24 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、残渣に水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 3 回抽出し

た。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去することにより、表題化合物 (545mg) を無色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.30-1.65 (2H, m), 1.80-2.00 (2H, m), 2.00-2.25 (2H, m), 2.70-2.90 (2H, m), 3.20-3.80 (2H, br), 3.40-3.55 (2H, m), 4.90-5.00 (1H, m), 7.20-7.40 (5H, m), ca.11 (2H, br).

#### 実施例 1)

2-[ (2-メチルフェニル) メチル]-7-[2-[1-[[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2塩酸塩



$\alpha'$ -ブromo- $\alpha$ ,  $\alpha$ ,  $\alpha$ -トリフルオロメチル- $\alpha$ -キシレン (198mg, 0.83mmol) を、参考例 8) で得た 2-[ (2-メチルフェニル) メチル]-7-[2-(4-ピペリジニル) エトキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン (300mg, 0.79mmol) と炭酸カリウム (500mg) のアセトニトリル (25ml) 中懸濁液に室温で滴下した。混合物を室温で 10 時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した後、残渣を水-酢酸エチルに溶かし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン-酢酸エチル = 4 : 1) により精製して、表題化合物のフリー塩基体 (356mg) を無色油状物として得た。

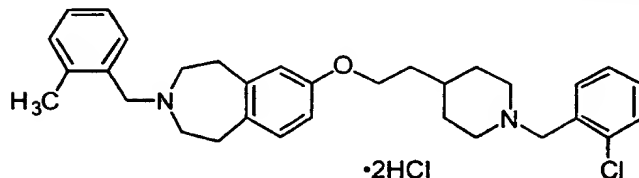
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.20-1.80 (9H, m), 2.00-2.15 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.75-2.90 (4H, m), 3.06 (2H, t-like,  $J = 5.2$  Hz), 3.46 (2H, s), 3.63 (2H, s), 3.79 (2H, s), 3.98 (2H, t,  $J = 6.2$  Hz), 6.60 (1H, dd,  $J = 8.2, 2.6$  Hz), 6.72 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 6.88 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.10-7.40 (5H, m), 7.50 (1H, t,  $J = 7.0$  Hz), 7.60 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 7.82 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz).

上記フリー塩基体 (356mg) のエタノール溶液を 2 当量の塩化水素 (エタノール溶液) で処理し、エチルエーテルから表題化合物 (388mg) を無色非晶状粉末

として得た。

実施例 2)

7-[2-[1-[(2-クロロフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-3-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラ  
5 ヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン 2塩酸塩



参考例 10) で得た 3-[(2-メチルフェニル)メチル]-7-[2-(4-  
ピペリジニル)エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベ  
ンズアゼピン (0.185 g) を用いて、実施例 1) と同様の操作を行うこと  
10 により、表題化合物 (0.21 g) を無色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , フリー塩基)  $\delta$  1.22 - 1.45 (2H, m), 1.48 - 1.80 (5H, m), 1.99 - 2.17 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.53 - 2.67 (4H, m), 2.68 - 2.97 (6H, m), 3.53 (2H, s), 3.60 (2H, s), 3.97 (2H, t,  $J = 6.4$  Hz), 6.57 - 6.68 (2H, m), 6.98 (1H, d,  $J = 7.7$  Hz), 7.08 - 7.37 (7H, m), 7.48 (1H, dd,  $J = 2.2, 7.3$  Hz).

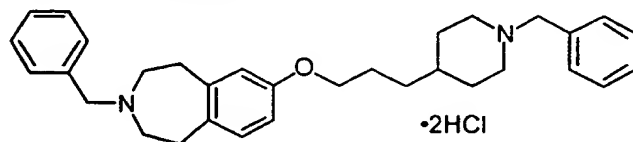
元素分析値  $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{ClN}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 64.70; H, 7.30; N, 4.72.

実験値: C, 64.74; H, 7.57; N, 4.37.

実施例 3)

7-[3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]プロポキシ]-3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズア  
ゼピン 2塩酸塩



参考例 12) で得た 3-(フェニルメチル)-7-[3-(4-ピペリジニ  
25 ル)プロポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピ

ン (0.11 g) を用いて、実施例 1) と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (90 mg) を無色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , フリー塩基)  $\delta$  1.15 - 1.45 (5H, m), 1.56 - 2.03 (6H, m), 2.53 - 2.67 (4H, m), 2.70 - 2.96 (6H, m), 3.49 (2H, s), 3.63 (2H, s),  
5 3.89 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 6.55 - 6.67 (2H, m), 6.96 (1H, d,  $J = 7.7$  Hz), 7.15 - 7.40 (10H, m).

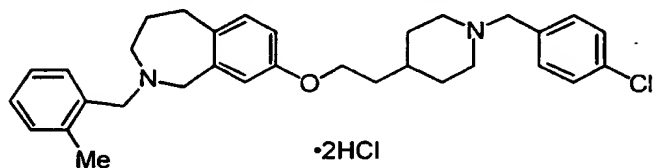
元素分析値  $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 67.59; H, 7.98; N, 4.93.

実験値: C, 67.09; H, 7.86; N, 4.92.

#### 10 実施例 4)

2-[(2-メチルフェニル)メチル]-8-[2-[1-[(4-クロロフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2塩酸塩



15 参考例 14) で得た 2-[(2-メチルフェニル)メチル]-8-[2-(4-ピペリジニル)エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン (250mg) を用いて、実施例 1) と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (289mg) を無色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , フリー塩基)  $\delta$  1.20-1.80 (9H, m), 1.80-2.05 (2H, m), 2.27  
20 (3H, s), 2.75-2.90 (4H, m), 3.10 (2H, t-like,  $J = 5.2$  Hz), 3.44 (2H, s), 3.48 (2H, s), 3.81 (2H, s), 3.93 (2H, t,  $J = 6.2$  Hz), 6.53 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 6.66 (1H, dd,  $J = 8.0, 2.6$  Hz), 7.04 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.10-7.30 (8H, m).

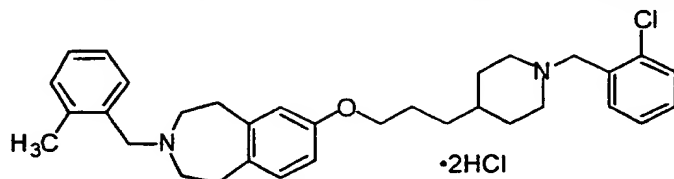
元素分析値  $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{ClN}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$  として

25 計算値: C, 64.70; H, 7.30; N, 4.72.

実験値: C, 65.10; H, 7.20; N, 4.64.

#### 実施例 5)

7-[3-[1-[(2-クロロフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]プロポキシ]-3-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン 2塩酸塩



- 5 参考例16)で得た3-[(2-メチルフェニル)メチル]-7-[3-(4-ピペリジニル)プロポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン(0.105g)を用いて、実施例1)と同様の操作を行うことにより、表題化合物(85mg)を無色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , フリー塩基)  $\delta$  1.17-1.45 (5H, m), 1.47-1.87 (4H, m), 1.94-2.15 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.54-2.66 (4H, m), 2.75-2.98 (6H, m), 3.53 (2H, s), 3.61 (2H, s), 3.91 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 6.57-6.67 (2H, m), 6.97 (1H, d,  $J = 7.7$  Hz), 7.09-7.38 (7H, m), 7.49 (1H, dd,  $J = 2.2, 7.3$  Hz).

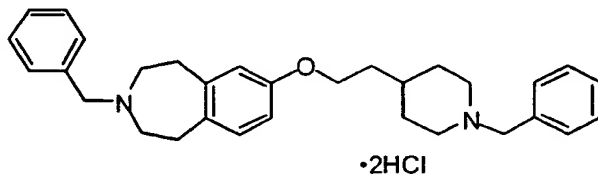
元素分析値  $\text{C}_{33}\text{H}_{41}\text{ClN}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$  として

15 計算値: C, 62.41; H, 7.62; N, 4.41.

実験値: C, 62.58; H, 7.28; N, 4.06.

実施例6)

7-[2-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]エトキシ]-3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン 2塩酸塩



20 参考例18)で得た3-(フェニルメチル)-7-[2-(4-ピペリジニル)エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン(0.265g)を用いて、実施例1)と同様の操作を行うことにより、表題化合物(0.23g)を無色非晶状粉末として得た。



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , フリー塩基)  $\delta$  1.20 - 1.60 (3H, m), 1.63 - 1.79 (4H, m), 1.87 - 2.07 (2H, m), 2.54 - 2.68 (4H, m), 2.79 - 2.94 (6H, m), 3.48 (2H, s), 3.63 (2H, s), 3.95 (2H, t,  $J = 6.4$  Hz), 6.55 - 6.67 (2H, m), 6.96 (1H, d,  $J = 7.7$  Hz), 7.18 - 7.40 (10H, m).

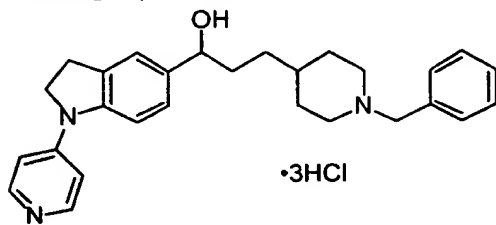
5 元素分析値  $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 68.24; H, 7.76; N, 5.13.

実験値: C, 67.98; H, 7.88; N, 5.05.

実施例 7)

10 1-(4-ピリジル)-5-[1-ヒドロキシ-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]プロピル]-2,3-ジヒドロインドール 3 塩酸塩



15 1) 3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-(2,3-ジヒドロインドール-5-イル)-1-プロパノン (0.5g, 1.43mmol) と 4-クロロピリジン塩酸塩 (0.22g, 1.37mmol) の 1-ブタノール溶液 (5ml) を、3 時間加熱攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、残渣を 5% 水酸化ナトリウム水溶液-酢酸エチルに溶解し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル-メタノール=10:1) により精製して、

20 3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-[1-(4-ピリジル)-2,3-ジヒドロインドール-5-イル]-1-プロパノン (0.41g) を mp 145-146℃ の無色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.16-1.45 (3H, m), 1.53-2.04 (6H, m), 2.80-2.97 (4H, m), 3.22 (2H, t,  $J = 8.5$  Hz), 3.49 (2H, s), 4.09 (2H, t,  $J = 8.5$  Hz), 7.09 (2H, d,  $J = 6.3$  Hz), 7.20-7.40 (6H, m), 7.77-7.88 (2H, m), 8.48 (2H d,  $J = 6.3$  Hz).

25

2) 1) で得た 3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-[1-(4-ピリジ

ル)-2,3-ジヒドロインドール-5-イル]-1-プロパノン (0.2g, 0.47mmol) のメタノール溶液 (10ml) に、水素化ホウ素ナトリウム (27mg, 0.71mmol) を加えた。混合物を室温で30分撹拌した後、水を加えた。溶媒を減圧下留去した後、残渣を水-酢酸エチルに溶解し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を、飽和食塩水  
 5 で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去して、表題化合物のフリー塩基体 (0.19g) を油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.07-1.47 (5H, m), 1.55-2.02 (7H, m), 2.79-2.93 (2H, m), 3.17 (2H, t,  $J = 8.4$  Hz), 3.47 (2H, s), 4.00 (2H, t,  $J = 8.4$  Hz), 4.58 (1H, t,  $J = 6.3$  Hz), 7.02 (2H, d,  $J = 6.6$  Hz), 7.05-7.15 (1H, m), 7.17-7.35 (7H, m), 8.38 (2H, d,  $J = 6.6$  Hz).

上記のフリー塩基体 (0.18g) のメタノール溶液を3当量の4規定塩酸 (酢酸エチル溶液) で処理して、表題化合物 (0.15g) を無色非晶状粉末として得た。

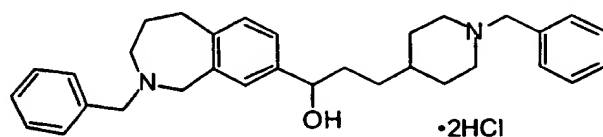
元素分析値  $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 63.75; H, 7.26; N, 7.97.

15 実験値: C, 63.79; H, 7.56; N, 7.73.

#### 実施例 8)

2-(フェニルメチル)-8-[1-ヒドロキシ-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]プロピル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2塩酸塩



20 1-[2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-プロパノンを用いて、実施例 7) - 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , フリー塩基)  $\delta$  1.08-1.47 (4H, m), 1.56-2.00 (10H, m), 2.78-2.96 (4H, m), 3.12 (2H, t like,  $J = 5.3$  Hz), 3.47 (2H, s), 3.52 (2H, s), 3.86 (2H, s), 4.54 (1H, t,  $J = 7.1$  Hz), 6.88 (1H, s), 7.11 (2H, s), 7.16-7.40 (10H, m).

元素分析値  $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  として

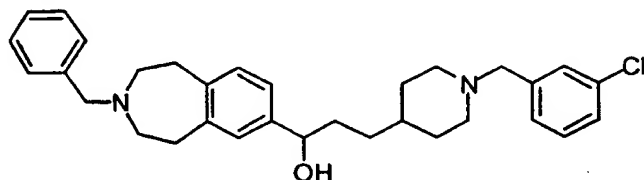
151

計算値: C, 66.54; H, 8.03; N, 4.85.

実験値: C, 66.61; H, 7.89; N, 4.93.

# 実施例 9)

3-(フェニルメチル)-7-[3-[1-[(3-クロロフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]-  
1-ヒドロキシプロピル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン



1-[3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-3-[1-[(3-クロロフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]-1-プロパノンを用いて、実施例 7) — 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を mp  
126—127℃の無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.08-1.47 (5H, m), 1.55-2.00 (7H, m), 2.57-2.68 (4H, m), 2.75-2.97 (6H, m), 3.43 (2H, s), 3.64 (2H, s), 4.57 (1H, t, J = 6.6 Hz), 7.02-7.40 (12H, m).

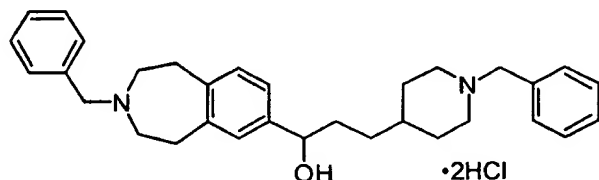
元素分析値 C<sub>32</sub>H<sub>39</sub>ClN<sub>2</sub>O · 0.5H<sub>2</sub>O として

計算値: C, 75.05; H, 7.87; N, 5.47.

実験値: C, 75.35; H, 7.59; N, 5.58.

# 実施例 10)

3-(フェニルメチル)-7-[1-ヒドロキシ-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]プロピル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン 2 塩酸塩



1-[3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-プロパノンを用いて、実施例 7) — 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, フリー塩基) δ 1.08-1.45 (5H, m), 1.54-1.99 (7H, m),

2.55-2.67 (4H, m), 2.78-2.98 (6H, m), 3.47 (2H, s), 3.64 (2H, s), 4.57 (1H, t,  $J = 6.6$  Hz), 6.99-7.40 (13H, m).

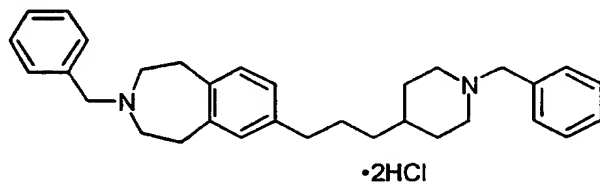
元素分析値  $C_{32}H_{40}N_2O \cdot 2HCl \cdot 1.5H_2O$  として

計算値: C, 67.59; H, 7.98; N, 4.93.

5 実験値: C, 67.62; H, 7.97; N, 4.71.

実施例 11)

3-(フェニルメチル)-7-[3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]プロピル]-  
2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン 2 塩酸塩



10 1-[3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-プロパノン (0.14g, 0.25mmol) のトリフルオロ酢酸溶液 (5ml) に、トリエチルシラン (0.32ml, 2mmol) を、窒素気流下室温で加え、3日間攪拌した。トリフルオロ酢酸を減圧下留去した後、残渣を水-氷に加えた。さらにエーテルを加え、10%塩酸で抽出した。抽出液を、10%水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル-メタノール = 50:1) により精製して、表題化合物のフリー塩基体 (95mg) を油状物として得た。

20  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  1.10-1.40 (5H, m), 1.48-2.00 (6H, m), 2.44-2.70 (6H, m), 2.79-2.97 (6H, m), 3.48 (2H, s), 3.63 (2H, s), 6.83-7.10 (3H, m), 7.17-7.41 (10H, m).

上記のフリー塩基体 (90mg) のメタノール溶液を2当量の4規定塩酸 (酢酸エチル溶液) で処理して、表題化合物 (90mg) を無色非晶状粉末として得た。

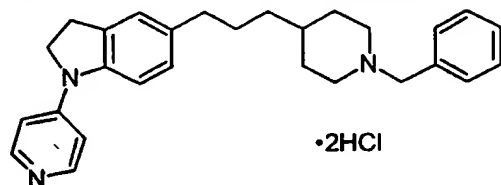
25 元素分析値  $C_{32}H_{40}N_2 \cdot 2HCl \cdot 2.5H_2O$  として

計算値: C, 67.35; H, 8.30; N, 4.91.

実験値: C, 67.34; H, 8.38; N, 4.45.

## 実施例 1 2)

1-(4-ピリジル)-5-[3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]プロピル]-2,3-ジヒドロインドール 2 塩酸塩



- 5 実施例 7) — 1) で得た 3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-[1-(4-ピリジル)-2,3-ジヒドロインドール-5-イル]-1-プロパノンを用いて、実施例 1 1) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。
- <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, フリー塩基) δ 1.10-1.37 (5H, m), 1.50-2.03 (6H, m), 2.53 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.80-2.95 (2H, m), 3.15 (2H, t, J = 8.4 Hz), 3.48 (2H, s), 3.98 (2H, t, J = 8.4 Hz), 6.90-7.08 (4H, m), 7.20-7.39 (6H, m), 8.37 (2H d, J = 6.2 Hz).
- 10

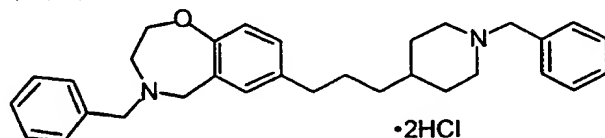
元素分析値 C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub> · 2HCl · H<sub>2</sub>O として

計算値: C, 66.92; H, 7.42; N, 8.36.

実験値: C, 67.24; H, 7.71; N, 8.17.

## 15 実施例 1 3)

4-(フェニルメチル)-7-[3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]プロピル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-ベンズオキサゼピン 2 塩酸塩



- 3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-[4-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-ベンズオキサゼピン-7-イル]-1-プロパノンを用いて、実施例 1 1) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。
- 20

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, フリー塩基) δ 1.16-1.35 (5H, m), 1.49-1.72 (4H, m), 1.84-2.00 (2H, m), 2.50 (2H, t, J = 7.7 Hz), 2.80-2.92 (2H, m), 3.08 (2H, t, J = 4.4 Hz), 3.48 (2H, s), 3.64 (2H, s), 3.78 (2H, s), 4.06 (2H, t, J

25

= 4.4 Hz), 6.80 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.88-7.03 (2H, m), 7.20-7.36 (10H, m).

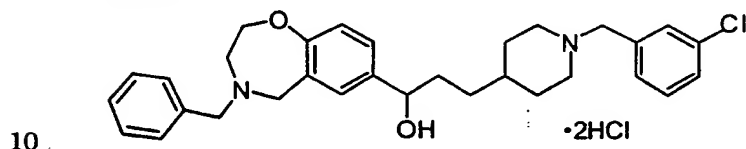
元素分析値  $C_{31}H_{38}N_2O \cdot 2HCl \cdot 1.5H_2O$  として

計算値: C, 67.14; H, 7.81; N, 5.05.

5 実験値: C, 66.71; H, 7.98; N, 4.66.

実施例 14)

7-[3-[1-[(3-クロロフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]-1-ヒドロキシプロピル]-4-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-ベンズオキサゼピン 2 塩酸塩



3-[1-[(3-クロロフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]-1-[4-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-ベンズオキサゼピン-7-イル]-1-プロパノンを  
用いて、実施例 7) — 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色  
非晶状粉末として得た。

15  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , フリー塩基)  $\delta$  1.05-1.43 (5H, m), 1.51-2.00 (7H, m),  
2.74-2.87 (2H, m), 3.08 (2H, t like, J = 4.2 Hz), 3.43 (2H, s), 3.64 (2H,  
s), 3.80 (2H, s), 4.07 (2H, t like, J = 4.2 Hz), 4.55 (1H, t, J = 6.6 Hz),  
6.93-7.02 (2H, m), 7.09-7.44 (10H, m).

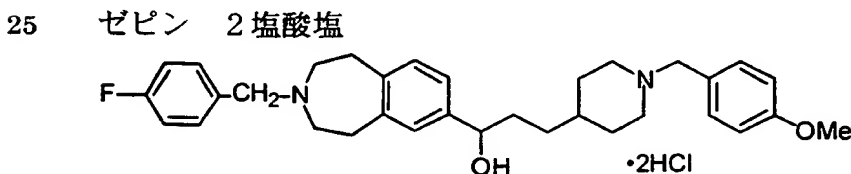
元素分析値  $C_{31}H_{37}ClN_2O_2 \cdot 2HCl \cdot 1.5H_2O$  として

20 計算値: C, 61.54; H, 7.00; N, 4.63.

実験値: C, 61.42; H, 6.94; N, 4.62.

実施例 15)

3-[(4-フルオロフェニル)メチル]-7-[1-ヒドロキシ-3-[1-[(4-メトキシフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]プロピル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズア  
ゼピン 2 塩酸塩



1-[3-[(4-フルオロフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-3-[1-[(4-メトキシフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]-1-プロパノンを用いて、実施例7) — 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

- 5 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, フリー塩基) δ 1.07-1.47 (5H, m), 1.53-1.97 (7H, m), 2.53-2.65 (4H, m), 2.77-2.97 (6H, m), 3.40 (2H, s), 3.58 (2H, s), 3.79 (3H, s), 4.56 (1H, t like, J = 6.6 Hz), 6.83 (2H, d, J = 8.1 Hz), 6.94-7.10 (5H, m), 7.15-7.37 (4H, m).

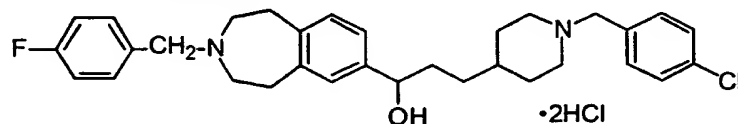
元素分析値 C<sub>33</sub>H<sub>41</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> · 2HCl · 1.5H<sub>2</sub>O として

- 10 計算値: C, 64.28; H, 7.52; N, 4.54.

実験値: C, 64.46; H, 8.01; N, 4.12.

実施例 16)

7-[3-[1-[(4-クロロフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]-1-ヒドロキシプロピル]-3-[(4-フルオロフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン 2塩酸塩



- 15 3-[1-[(4-クロロフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]-1-[3-[(4-フルオロフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-プロパノンを用いて、実施例7) — 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

20 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, フリー塩基) δ 1.08-1.47 (5H, m), 1.54-1.97 (7H, m), 2.54-2.67 (4H, m), 2.75-2.97 (6H, m), 3.42 (2H, s), 3.58 (2H, s), 4.56 (1H, dd, J = 5.9, 7.3 Hz), 6.94-7.10 (5H, m), 7.13-7.37 (6H, m).

元素分析値 C<sub>32</sub>H<sub>38</sub>ClFN<sub>2</sub>O · 2HCl · 1.5H<sub>2</sub>O として

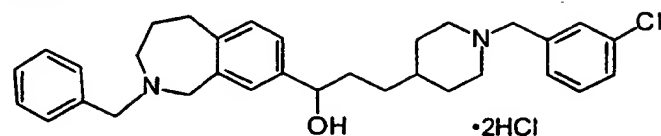
- 25 計算値: C, 61.89; H, 6.98; N, 4.51.

実験値: C, 62.40; H, 7.08; N, 4.00.

実施例 17)

8-[3-[1-[(3-クロロフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]-1-ヒドロキシプロピル]

ル]-2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2塩  
酸塩



3-[1-[(3-クロロフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]-1-[2-(フェニルメチ  
5 ル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]-1-プロパノンを用いて、実施例7) - 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, フリー塩基) δ 1.10-1.50 (5H, m), 1.50-2.00 (10H, m),  
2.75-2.95 (6H, m), 3.12 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.43 (2H, s), 3.52 (2H,  
10 s), 3.86 (2H, s), 4.54 (1H, t, J = 7.2 Hz), 6.88 (1H, s), 7.05-7.40 (9H, m).

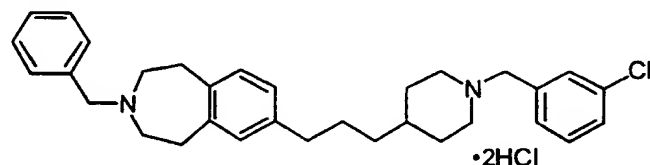
元素分析値 C<sub>32</sub>H<sub>39</sub>ClN<sub>2</sub>O · 2HCl · H<sub>2</sub>O として

計算値: C, 64.70; H, 7.30; N, 4.72.

実験値: C, 64.91; H, 7.47; N, 4.66.

15 実施例18)

7-[3-[1-[(3-クロロフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]プロピル]-3-(フェニ  
ルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン 2塩酸塩



3-[1-[(3-クロロフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]-1-[3-(フェニルメチ  
20 ル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-プロパノンを用いて、実施例11) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, フリー塩基) δ 1.10-1.40 (5H, m), 1.50-1.76 (4H, m),  
1.82-2.00 (2H, m), 2.45-2.68 (6H, m), 2.73-2.97 (6H, m), 3.43 (2H, s), 3.63  
25 (2H, s), 6.85-7.10 (3H, m), 7.14-7.40 (9H, m).

元素分析値 C<sub>32</sub>H<sub>39</sub>N<sub>2</sub> · 2HCl · 1.5H<sub>2</sub>O として



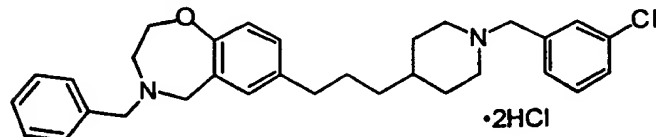
157

計算値: C, 65.47; H, 7.55; N, 4.77.

実験値: C, 65.17; H, 7.67; N, 4.42.

# 実施例 19)

7-[3-[1-[(3-クロロフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]プロピル]-4-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-ベンズオキサゼピン 2塩酸塩



3-[1-[(3-クロロフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]-1-[3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-ベンズオキサゼピン-7-イル]-1-プロパノンを用いて、実施例 11)と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, フリー塩基) δ 1.10-1.36 (5H, m), 1.48-1.74 (4H, m), 1.84-2.00 (2H, m), 2.50 (2H, t, J = 7.7 Hz), 2.77-2.90 (2H, m), 3.08 (2H, t like, J = 4.4 Hz), 3.44 (2H, s), 3.64 (2H, s), 3.78 (2H, s), 4.06 (2H, t like, J = 4.2 Hz), 6.80 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.95 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 1.8, 8.1 Hz), 7.14-7.38 (9H, m).

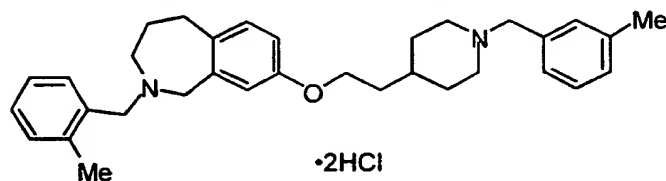
元素分析値 C<sub>31</sub>H<sub>37</sub>ClN<sub>2</sub>O • 2HCl • 1.5H<sub>2</sub>O として

計算値: C, 63.21; H, 7.19; N, 4.76.

実験値: C, 63.30; H, 7.17; N, 4.52.

# 実施例 20)

2-[(2-メチルフェニル)メチル]-8-[2-[1-[(3-メチルフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2塩酸塩



参考例 14) で得た 2-[(2-メチルフェニル)メチル]-8-[2-(4-ピペリジニル)エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、実施例 1)と同様の操作を行うことにより、表題化合物

物を無色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , フリー塩基)  $\delta$  1.20-1.80 (9H, m), 1.85-2.05 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.80-2.95 (4H, m), 3.07 (2H, t-like,  $J = 5.2$  Hz), 3.46 (2H, s), 3.48 (2H, s), 3.81 (2H, s), 3.93 (2H, t,  $J = 6.2$  Hz), 6.53 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 6.66 (1H, dd,  $J = 8.2, 2.6$  Hz), 7.00-7.30 (9H, m).

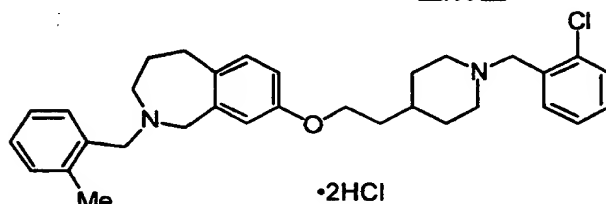
元素分析値  $\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 69.09; H, 8.08; N, 4.88.

実験値: C, 69.57; H, 8.13; N, 4.77.

実施例 2 1)

10 8-[2-[1-[(2-クロロフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2塩酸塩



15 参考例 1 4) で得た 2-[(2-メチルフェニル)メチル]-8-[2-(4-ピペリジニル)エトキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、実施例 1) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

20  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , フリー塩基)  $\delta$  1.20-1.80 (9H, m), 2.00-2.20 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.80-2.95 (4H, m), 3.07 (2H, t-like,  $J = 5.2$  Hz), 3.48 (2H, s), 3.60 (2H, s), 3.81 (2H, s), 3.94 (2H, t,  $J = 6.2$  Hz), 6.54 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 6.66 (1H, dd,  $J = 8.0, 2.6$  Hz), 7.04 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.10-7.30 (6H, m), 7.33 (1H, dd,  $J = 7.5, 1.8$  Hz), 7.49 (1H, dd,  $J = 7.5, 1.8$  Hz).

元素分析値  $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{ClN}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$  として

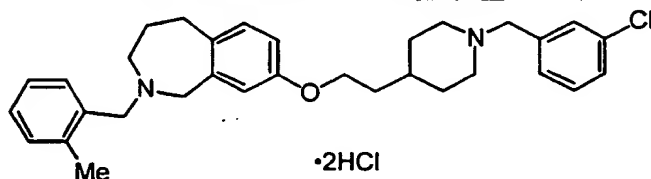
計算値: C, 65.69; H, 7.24; N, 4.79.

25 実験値: C, 65.23; H, 7.19; N, 4.54.

実施例 2 2)

8-[2-[1-[(3-クロロフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]

－2－[(2－メチルフェニル)メチル]－2, 3, 4, 5－テトラヒドロ－1  
H－2－ベンズアゼピン 2 塩酸塩



参考例 1 4) で得た 2－[(2－メチルフェニル)メチル]－8－[2－(4－  
5 ピペリジニル)エトキシ]－2, 3, 4, 5－テトラヒドロ－1H－2－ベン  
ズアゼピンを用いて、実施例 1) と同様の操作を行うことにより、表題化合  
物を無色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, フリー塩基) δ 1.20-1.80 (H, s), 3.81 (2H, s), 3.93 (2H, t,  
J = 6.6 Hz), 6.54 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.66 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 7.04  
10 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.10-7.40 (8H, m).

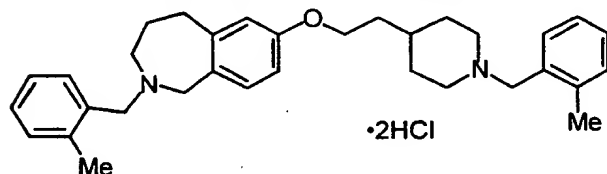
元素分析値 C<sub>32</sub>H<sub>39</sub>ClN<sub>2</sub>O · 2HCl · 0.5H<sub>2</sub>O として

計算値 : C, 65.69; H, 7.24; N, 4.79.

実験値 : C, 65.50; H, 7.25; N, 4.64.

実施例 2 3)

15 2－[(2－メチルフェニル)メチル]－7－[2－[1－[(2－メチルフェニル)  
メチル]－4－ピペリジニル]エトキシ]－2, 3, 4, 5－テトラヒドロ－1H  
－2－ベンズアゼピン 2 塩酸塩



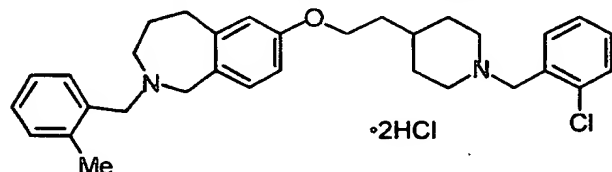
参考例 8) で得た 2－[(2－メチルフェニル)メチル]－7－[2－(4－  
20 ピペリジニル)エトキシ]－2, 3, 4, 5－テトラヒドロ－1H－2－ベン  
ズアゼピンを用いて、実施例 1) と同様の操作を行うことにより、表題化合  
物を無色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, フリー塩基) δ 1.15-1.80 (9H, m), 1.85-2.05 (2H, m), 2.27  
(3H, s), 2.34 (3H, s), 2.80-2.90 (4H, m), 3.05 (2H, t, J = 5.2 Hz), 3.41  
25 (2H, s), 3.45 (2H, s), 3.79 (2H, s), 3.96 (2H, t, J = 6.6 Hz), 6.59 (1H,

dd,  $J = 8.4, 2.2$  Hz), 6.71 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz), 6.87 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.00-7.30 (8H, m).

#### 実施例 2 4)

7-[2-[1-[(2-クロロフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-  
 5 2-[ (2-メチルフェニル)メチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1  
 H-2-ベンズアゼピン 2 塩酸塩

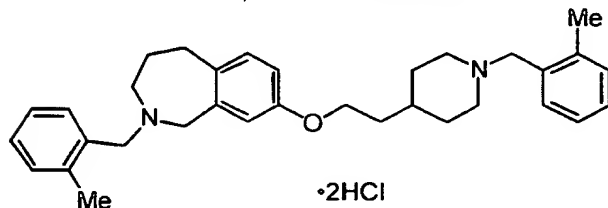


参考例 8) で得た 2-[ (2-メチルフェニル)メチル]-7-[2-(4-  
 ピペリジニル)エトキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベン  
 10 ズアゼピンを用いて、実施例 1) と同様の操作を行うことにより、表題化合物  
 を無色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , フリー塩基)  $\delta$  1.20-1.90 (9H, m), 2.00-2.20 (2H, m), 2.28  
 (3H, s), 2.80-3.00 (4H, m), 3.06 (2H, t,  $J = 5.2$  Hz), 3.46 (2H, s), 3.60  
 (2H, s), 3.79 (2H, s), 3.98 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 6.60 (1H, dd,  $J = 8.0,$   
 15 2.2 Hz), 6.71 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz), 6.87 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.10-7.25 (6H,  
 m), 7.33 (1H, dd,  $J = 7.2, 2.0$  Hz), 7.48 (1H, dd,  $J = 7.2, 2.0$  Hz).

#### 実施例 2 5)

2-[ (2-メチルフェニル)メチル]-8-[2-[1-[(2-メチルフェニル)  
 メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-  
 20 -2-ベンズアゼピン 2 塩酸塩



参考例 1 4) で得た 2-[ (2-メチルフェニル)メチル]-8-[2-(4-  
 ピペリジニル)エトキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベ  
 ンズアゼピンを用いて、実施例 1) と同様の操作を行うことにより、表題化合

物を無色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, フリー塩基) δ 1.20-1.80 (9H, m), 1.90-2.05 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.75-2.95 (4H, m), 3.07 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.44 (2H, s), 3.48 (2H, s), 3.81 (2H, s), 3.93 (2H, t, J = 6.6 Hz), 6.53 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.66 (1H, dd, J = 8.0, 2.4 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.10-7.30 (8H, m).

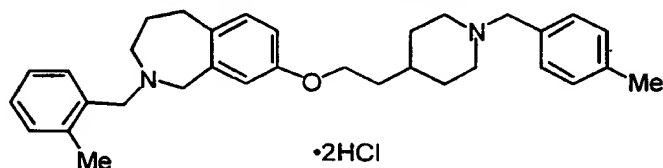
元素分析値 C<sub>33</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O · 2HCl · H<sub>2</sub>O として

計算値 : C, 69.09; H, 8.08; N, 4.88.

実験値 : C, 69.30; H, 7.79; N, 4.65.

#### 10 実施例 26)

2-[(2-メチルフェニル)メチル]-8-[2-[1-[(4-メチルフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2塩酸塩



15 参考例 14) で得た 2-[(2-メチルフェニル)メチル]-8-[2-(4-ピペリジニル)エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、実施例 1) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

20 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, フリー塩基) δ 1.20-1.80 (9H, m), 1.85-2.05 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.80-2.95 (4H, m), 3.07 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.46 (2H, s), 3.48 (2H, s), 3.81 (2H, s), 3.93 (2H, t, J = 6.6 Hz), 6.53 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.65 (1H, dd, J = 8.3, 2.6 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.10-7.30 (8H, m).

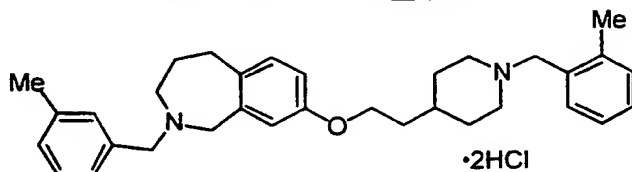
元素分析値 C<sub>33</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O · 2HCl · H<sub>2</sub>O として

25 計算値 : C, 69.09; H, 8.08; N, 4.88.

実験値 : C, 69.49; H, 8.00; N, 4.74.

#### 実施例 27)

2-[(3-メチルフェニル)メチル]-8-[2-[1-[(2-メチルフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2塩酸塩



- 5 1)  $\alpha$ -ブロモ-m-キシレンと8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例1)、参考例7)および参考例8)と同様の操作を行うことにより、2-[(3-メチルフェニル)メチル]-8-[2-(4-ピペリジニル)エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを、mp 56-57°Cの無色結晶として得た。

10 元素分析値  $C_{25}H_{34}N_2O$  として

計算値：C, 79.32; H, 9.05; N, 7.40.

実験値：C, 79.23; H, 8.93; N, 7.39.

- 15 2) 1) で得た 2-[(3-メチルフェニル)メチル]-8-[2-(4-ピペリジニル)エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、実施例1)と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

- 20  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , フリー塩基)  $\delta$  1.15-1.80 (9H, m), 1.90-2.05 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.75-2.90 (4H, m), 3.09 (2H, t-like,  $J = 5.2$  Hz), 3.42 (2H, s), 3.50 (2H, s), 3.83 (2H, s), 3.92 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 6.52 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 6.66 (1H, dd,  $J = 8.0, 2.6$  Hz), 7.00-7.30 (9H, m).

元素分析値  $C_{33}H_{42}N_2O \cdot 2HCl \cdot H_2O$  として

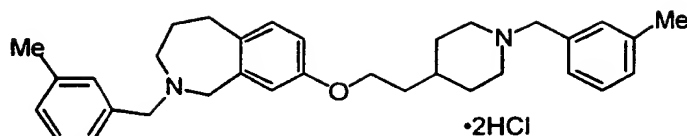
計算値：C, 69.09; H, 8.08; N, 4.88.

実験値：C, 69.16; H, 8.02; N, 4.78.

実施例28)

- 25 2-[(3-メチルフェニル)メチル]-8-[2-[1-[(3-メチルフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2塩酸塩

163



実施例 27) — 1) で得た 2-[(3-メチルフェニル)メチル]-8-[2-  
 - (4-ピペリジニル)エトキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-  
 2-ベンズアゼピンを用いて、実施例 1) と同様の操作を行うことにより、表  
 5 題化合物を無色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , フリー塩基)  $\delta$  1.20-1.80 (9H, m), 1.85-2.05 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.80-2.95 (4H, m), 3.10 (2H, t-like,  $J = 5.2$  Hz), 3.45 (2H, s), 3.50 (2H, s), 3.83 (2H, s), 3.92 (2H, t,  $J = 6.2$  Hz), 6.52 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 6.66 (1H, dd,  $J = 8.2, 2.6$  Hz), 7.00-7.30 (9H, m).

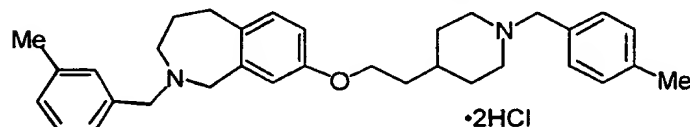
10 元素分析値  $\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$  として

計算値 : C, 70.20; H, 8.03; N, 4.96.

実験値 : C, 69.90; H, 7.83; N, 4.89.

実施例 29)

2-[(3-メチルフェニル)メチル]-8-[2-[1-[(4-メチルフェニル)  
 15 メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-  
 2-ベンズアゼピン 2 塩酸塩



実施例 27) — 1) で得た 2-[(3-メチルフェニル)メチル]-8-[2-  
 - (4-ピペリジニル)エトキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-  
 20 2-ベンズアゼピンを用いて、実施例 1) と同様の操作を行うことにより、表  
 題化合物を無色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , フリー塩基)  $\delta$  1.20-1.80 (9H, m), 1.85-2.00 (2H, m), 2.32 (6H, s), 2.80-2.95 (4H, m), 3.09 (2H, t-like,  $J = 5.2$  Hz), 3.45 (2H, s), 3.49 (2H, s), 3.82 (2H, s), 3.91 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 6.51 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz),  
 25 6.65 (1H, dd,  $J = 8.3, 2.6$  Hz), 7.00-7.20 (9H, m).

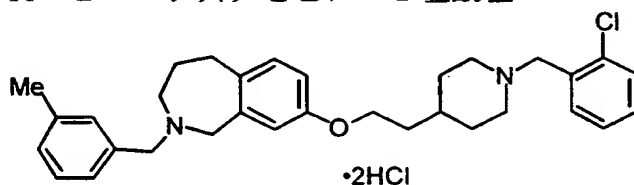
元素分析値  $\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$  として

計算値 : C, 69.09; H, 8.08; N, 4.88.

実験値 : C, 69.53; H, 7.84; N, 4.92.

実施例 30)

8-[2-[1-[(2-クロロフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]  
 5 -2-[(3-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1  
 H-2-ベンズアゼピン 2塩酸塩



実施例 27) -1) で得た 2-[(3-メチルフェニル)メチル]-8-[2-  
 - (4-ピペリジニル)エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-  
 10 2-ベンズアゼピンを用いて、実施例 1) と同様の操作を行うことにより、表  
 題化合物を無色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, フリー塩基) δ 1.20-1.85 (9H, m), 2.00-2.20 (2H, m), 2.34 (3H,  
 s), 2.80-3.00 (4H, m), 3.10 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.50 (2H, s), 3.60  
 (2H, s), 3.84 (2H, s), 3.94 (2H, t, J = 6.2 Hz), 6.53 (1H, d, J = 2.6 Hz),  
 15 6.67 (1H, dd, J = 8.2, 2.6 Hz), 7.00-7.30 (7H, m), 7.34 (1H, dd, J = 7.5,  
 1.6 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 7.5, 1.6 Hz).

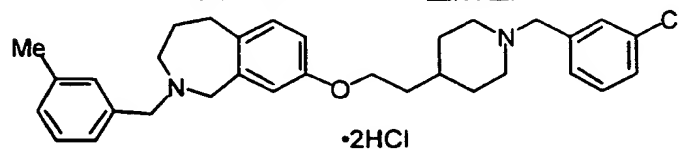
元素分析値 C<sub>32</sub>H<sub>39</sub>ClN<sub>2</sub>O · 2HCl · 0.5H<sub>2</sub>O として

計算値 : C, 65.69; H, 7.24; N, 4.79.

実験値 : C, 65.41; H, 7.19; N, 4.65.

20 実施例 31)

8-[2-[1-[(3-クロロフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]  
 -2-[(3-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1  
 H-2-ベンズアゼピン 2塩酸塩



25 実施例 27) -1) で得た 2-[(3-メチルフェニル)メチル]-8-[2



－（４－ピペリジニル）エトキシ］－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－  
２－ベンズアゼピンを用いて、実施例１）と同様の操作を行うことにより、表  
題化合物を無色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, フリー塩基) δ 1.20-1.85 (9H, m), 1.90-2.05 (2H, m), 2.33 (3H,  
5 s), 2.75-2.90 (4H, m), 3.10 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.46 (2H, s), 3.51  
(2H, s), 3.85 (2H, s), 3.93 (2H, t, J = 6.2 Hz), 6.52 (1H, d, J = 2.6 Hz),  
6.67 (1H, dd, J = 8.3, 2.6 Hz), 7.00-7.40 (9H, m).

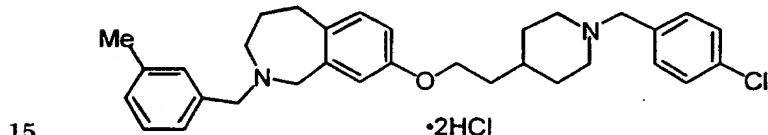
元素分析値 C<sub>32</sub>H<sub>39</sub>ClN<sub>2</sub>O · 2HCl · 0.5H<sub>2</sub>O として

計算値：C, 65.69; H, 7.24; N, 4.79.

10 実験値：C, 65.50; H, 7.30; N, 4.59.

### 実施例 3 2)

８－〔２－〔１－〔（４－クロロフェニル）メチル］－４－ピペリジニル］エトキシ]  
－２－〔（３－メチルフェニル）メチル］－２，３，４，５－テトラヒドロ－１  
Ｈ－２－ベンズアゼピン ２塩酸塩



実施例 2 7) －１) で得た ２－〔（３－メチルフェニル）メチル］－８－〔  
－（４－ピペリジニル）エトキシ］－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－  
２－ベンズアゼピンを用いて、実施例 1) と同様の操作を行うことにより、表  
題化合物を無色非晶状粉末として得た。

20 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, フリー塩基) δ 1.20-1.80 (9H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 2.33 (3H,  
s), 2.75-2.95 (4H, m), 3.13 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.46 (2H, s), 3.50  
(2H, s), 3.84 (2H, s), 3.92 (2H, t, J = 6.2 Hz), 6.52 (1H, d, J = 2.6 Hz),  
6.66 (1H, dd, J = 8.2, 2.6 Hz), 7.00-7.30 (9H, m).

元素分析値 C<sub>32</sub>H<sub>39</sub>ClN<sub>2</sub>O · 2HCl · 0.5H<sub>2</sub>O として

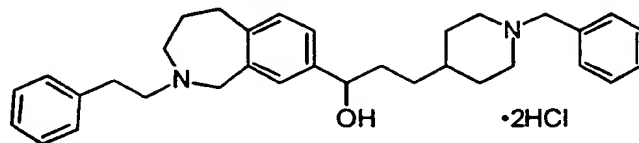
25 計算値：C, 65.69; H, 7.24; N, 4.79.

実験値：C, 65.46; H, 7.10; N, 4.54.

### 実施例 3 3)

8-〔1-ヒドロキシ-3-〔1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル〕プロピル〕-2-(2-フ

エニルエチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2 塩酸塩



1-[2-(2-フェニルエチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-プロパノンを用いて、実施例 7) — 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , フリー塩基)  $\delta$  1.07-2.00 (14H, m), 2.54-2.66 (2H, m), 2.75-2.95 (6H, m), 3.18 (2H, t-like,  $J = 5.1$  Hz), 3.47 (2H, s), 3.96 (2H, s), 4.58 (1H, t,  $J = 6.6$  Hz), 7.07-7.36 (13H, m).

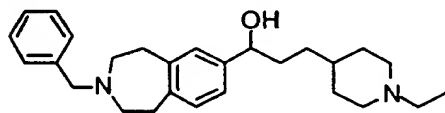
10 元素分析値  $\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 66.99; H, 8.18; N, 4.73.

実験値: C, 67.01; H, 7.88; N, 4.68.

実施例 3 4)

7-[3-(1-エチル-4-ピペリジニル)-1-ヒドロキシプロピル]-3-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン



3-(1-エチル-4-ピペリジニル)-1-[3-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-プロパノンを用いて、実施例 7) — 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を mp 69-71℃の無色結晶として得た。

20  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.06 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz), 1.12-1.50 (5H, m), 1.54-2.04 (7H, m), 2.35 (2H, q,  $J = 7.4$  Hz), 2.55-2.68 (4H, m), 2.83-2.98 (6H, m), 3.63 (2H, s), 4.51-4.62 (1H, m), 7.05 (3H, s), 7.20-7.40 (5H, m). 元素分析値

$\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 78.03; H, 9.46; N, 6.74.

25 実験値: C, 78.20; H, 9.41; N, 6.67.

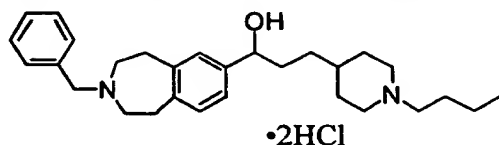
実施例 3 5)



実験値：C, 78.95; H, 9.44; N, 6.57.

実施例 37)

7-[3-(1-ブチル-4-ピペリジニル)-1-ヒドロキシプロピル]-3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン 2 塩酸塩



5

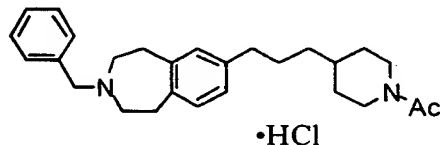
3-(1-ブチル-4-ピペリジニル)-1-[3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-プロパノンを用いて、実施例 7) - 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, フリー塩基) δ 0.90 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.10-1.56 (9H, m), 1.56-2.02 (7H, m), 2.20-2.33 (2H, m), 2.56-2.69 (4H, m), 2.82-2.97 (6H, m), 3.63 (2H, s), 4.50-4.63 (1H, m), 7.05 (3H, s), 7.20-7.40 (5H, m).

10

実施例 38)

7-[3-(1-アセチル-4-ピペリジニル)プロピル]-3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン 塩酸塩



15

1) 3-(4-ピペリジニル)-1-[3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-プロパノンを用いて、実施例 11) と同様の操作を行うことにより、7-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (2 塩酸塩) を mp 252-274°C (dec.) の無色粉末として得た。

20

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, フリー塩基) δ 1.18-1.41 (4H, m), 1.41-1.69 (5H, m), 1.78-1.92 (2H, m), 2.45-2.97 (11H, m), 3.31-3.45 (2H, m), 3.68 (2H, s), 6.85-7.04 (3H, m), 7.24-7.40 (5H, m).

元素分析値 C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub> · 2HCl · 0.25H<sub>2</sub>O として

25

計算値：C, 68.25; H, 8.36; N, 6.37.

実験値：C, 68.17; H, 8.33; N, 6.30.

2) 1) で得た 7-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (2 塩酸塩) を用いて、実施例 1) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, フリー塩基) δ 0.95-1.36 (4H, m), 1.36-1.80 (5H, m), 2.07 (3H, s), 2.42-2.60 (3H, m), 2.62-2.76 (4H, m), 2.87-3.08 (5H, m), 3.68-3.85 (3H, m), 4.50-4.65 (1H, m), 6.86-7.03 (3H, m), 7.22-7.40 (5H, m).

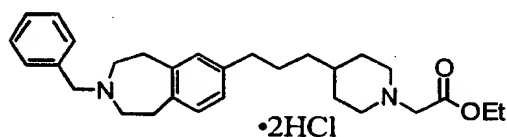
元素分析値 C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O · HCl · 3.75H<sub>2</sub>O として

計算値: C, 63.76; H, 8.82; N, 5.51.

実験値: C, 63.70; H, 7.81; N, 5.48.

#### 10 実施例 3 9)

エチル [4-[3-[3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]プロピル]-1-ピペリジニル]酢酸 2 塩酸塩



15 実施例 3 8) - 1) で得た 7-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (2 塩酸塩) を用いて、実施例 1) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, フリー塩基) δ 1.12-1.42 (8H, m), 1.47-1.74 (4H, m), 2.00-2.20 (2H, m), 2.44-2.68 (6H, m), 2.80-2.98 (6H, m), 3.17 (2H, s), 3.64 (2H, s), 4.18 (2H, q, J = 7.2 Hz), 6.86-7.03 (3H, m), 7.20-7.40 (5H, m).

元素分析値 C<sub>29</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> · 2HCl · 2.25H<sub>2</sub>O として

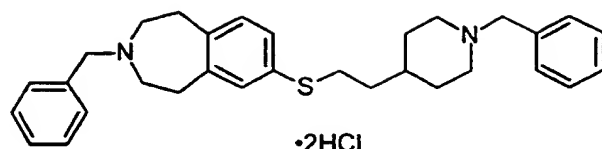
計算値: C, 61.97; H, 8.34; N, 4.98.

実験値: C, 61.96; H, 7.86; N, 4.71.

#### 実施例 4 0)

25 3-(フェニルメチル)-7-[[2-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]エチル]スルファニル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン 2 塩酸塩

170



- 臭化ベンジル (0.082ml, 0.69mmol) を、参考例 23) で得た 3-(フェニルメチル)-7-[[2-(4-ピペリジニル)エチル]スルファニル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (240mg, 0.63mmol) と炭酸カリウム (400mg) のエタノール (10ml) 懸濁液に室温で滴下した。混合物を室温で 10 時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した後、残査を水-酢酸エチルに溶かし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン-酢酸エチル=1:1) により精製して、表題化合物のフリー塩基体 (194mg) を mp 88-89℃ の無色結晶として得た。
- <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.15-2.00 (9H, m), 2.55-2.65 (4H, m), 2.80-2.95 (8H, m), 3.48 (2H, s), 3.63 (2H, s), 6.90-7.10 (3H, m), 7.20-7.40 (10H, m).

- 上記フリー塩基体 (180mg) のエタノール溶液を 2 当量の塩化水素 (エタノール溶液) で処理し、表題化合物 (172mg) を mp 223℃ (dec.) の無色結晶として得た。

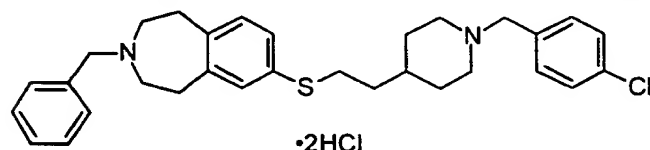
元素分析値 C<sub>31</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>S · 2HCl · 0.5H<sub>2</sub>O として

計算値: C, 67.37; H, 7.48; N, 5.07.

実験値: C, 67.52; H, 7.35; N, 5.39.

#### 実施例 41)

- 7-[[2-[1-[(4-クロロフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エチル]スルファニル]-3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン 2 塩酸塩



- 参考例 23) で得た 3-(フェニルメチル)-7-[[2-(4-ピペリジニル)エチル]スルファニル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (フリー塩基体, 240mg, 0.63mmol) と 4-クロロベンジルクロ

リド (112mg, 0.69mmol) を用いて、実施例 40) と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (204mg) を mp 236°C (dec.) の無色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , フリー塩基)  $\delta$  1.10-2.00 (9H, m), 2.55-2.70 (4H, m), 2.75-2.95 (8H, m), 3.43 (2H, s), 3.63 (2H, s), 6.90-7.10 (3H, m), 7.20-7.40 (9H, m).

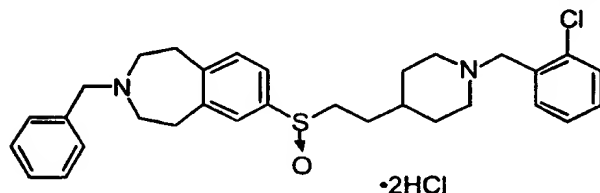
元素分析値  $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{ClN}_2\text{S} \cdot 2\text{HCl}$  として

計算値: C, 63.42; H, 6.87; N, 4.77.

実験値: C, 63.82; H, 6.65; N, 5.12.

実施例 42)

7-[[2-[1-[(2-クロロフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エチル]スルフィニル]-3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン 2塩酸塩



参考例 27) で得た 3-(フェニルメチル)-7-[[2-(4-ピペリジニル)エチル]スルフィニル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (フリー塩基体, 200mg, 0.50mmol)、および 2-クロロベンジルブロミド (0.071ml, 0.55mmol) を用いて、実施例 40) と同様の操作を行うことにより、表題化合物のフリー塩基体 (94mg) を無色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.15-1.80 (7H, m), 1.95-2.15 (2H, m), 2.55-2.70 (4H, m), 2.80-3.00 (8H, m), 3.59 (2H, s), 3.63 (2H, s), 6.95-7.50 (12H, m).

上記フリー塩基体 (90mg) のエタノール溶液を 2 当量の塩化水素 (エタノール溶液) で処理し、表題化合物 (90mg) を無色非晶状粉末として得た。

元素分析値  $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{ClN}_2\text{OS} \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$  として

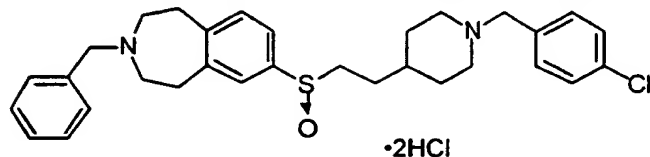
計算値: C, 61.74; H, 6.69; N, 4.65.

実験値: C, 61.58; H, 6.86; N, 4.45.

実施例 43)

7-[[2-[1-[(4-クロロフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]

エチル] スルフィニル] - 3 - (フェニルメチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラ  
 ヒドロ - 1H - 3 - ベンズアゼピン 2 塩酸塩



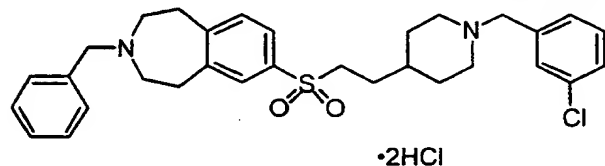
参考例 27) で得た 3 - (フェニルメチル) - 7 - [[2 - (4 - ピペリジ  
 5 ニル) エチル] スルフィニル] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 3 -  
 ベンズアゼピン (フリー塩基体、200mg, 0.50mmol) および 4 - クロロベンジル  
 クロリド (89mg, 0.55mmol) を用いて、実施例 40) と同様の操作を行うこと  
 により、表題化合物のフリー塩基体 (61mg) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.15-1.80 (7H, m), 1.85-2.00 (2H, m), 2.55-2.70 (4H, m),  
 10 2.75-2.95 (8H, m), 3.43 (2H, s), 3.63 (2H, s), 6.95-7.10 (3H, m), 7.20-7.40  
 (9H, m).

上記フリー塩基体 (60mg) のエタノール溶液を 2 当量の塩化水素 (エタノ  
 ール溶液) で処理し、表題化合物 (22mg) を mp 225°C (dec.) の無色結晶として  
 得た。

#### 15 実施例 44)

7 - [[2 - [1 - [(3 - クロロフェニル) メチル] - 4 - ピペリジニル] エ  
 チル] スルホニル] - 3 - (フェニルメチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒド  
 ロ - 1H - 3 - ベンズアゼピン 2 塩酸塩



20 参考例 31) で得た 3 - (フェニルメチル) - 7 - [[2 - (4 - ピペリジ  
 ニル) エチル] スルホニル] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 3 - ベ  
 ンズアゼピン (265mg, 0.64mmol) および 3 - クロロベンジブロミド  
 (0.093ml, 0.71mmol) を用いて、実施例 40) と同様の操作を行うことにより、  
 表題化合物のフリー塩基体 (251mg) を無色油状物として得た。

25 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.10-1.40 (2H, m), 1.50-1.75 (5H, m), 1.80-2.00 (2H, m),



2.55-2.70 (4H, m), 2.75-2.90 (2H, m), 2.95-3.15 (6H, m), 3.42 (2H, s), 3.64 (2H, s), 7.10-7.40 (10H, m), 7.55-7.65 (2H, m).

上記フリー塩基体 (250mg) のエタノール溶液を 2 当量の塩化水素 (エタノール溶液) で処理し、表題化合物 (225mg) を mp 249°C (dec.) の無色結晶として得た。

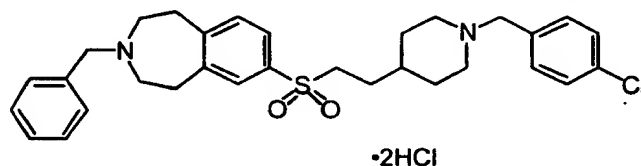
元素分析値  $C_{31}H_{37}ClN_2O_2S \cdot 2HCl \cdot 0.5H_2O$  として

計算値: C, 60.14; H, 6.51; N, 4.52.

実験値: C, 60.25; H, 6.27; N, 4.65.

実施例 45)

- 10 3-(フェニルメチル)-7-[[2-[1-[(4-クロロフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エチル]スルホニル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン 2 塩酸塩



- 15 参考例 31) で得た 3-(フェニルメチル)-7-[[2-(4-ピペリジニル)エチル]スルホニル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (265mg, 0.64mmol) および 4-クロロベンジルクロリド (114mg, 0.71mmol) を用いて、実施例 40) と同様の操作を行うことにより、表題化合物のフリー塩基体 (255mg) を無色油状物として得た。

- 20  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  1.10-1.40 (2H, m), 1.45-1.75 (5H, m), 1.80-1.95 (2H, m), 2.55-2.70 (4H, m), 2.70-2.90 (2H, m), 2.95-3.10 (6H, m), 3.41 (2H, s), 3.63 (2H, s), 7.15-7.40 (10H, m), 7.55-7.65 (2H, m).

上記フリー塩基体 (250mg) のエタノール溶液を 2 当量の塩化水素 (エタノール溶液) で処理し、表題化合物 (266mg) を mp 256°C (dec.) の無色結晶として得た。

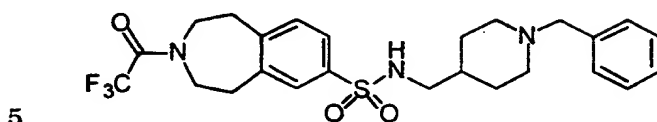
- 25 元素分析値  $C_{31}H_{37}ClN_2O_2S \cdot 2HCl \cdot 0.5H_2O$  として

計算値: C, 60.14; H, 6.51; N, 4.52.

実験値: C, 60.43; H, 6.45; N, 4.64.

## 実施例 4 6)

N-[[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]メチル]-3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-スルホンアミド



3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-スルホニルクロリド (1.50g, 4.39mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (10ml) 溶液を、[1-(ベンジル)-4-ピペリジニル]メチルアミン 2 塩酸塩 (1.34g, 4.83mmol) とトリエチルアミン (2.02ml, 14.5mmol) のテトラヒドロフラン (50ml) 混合液に室温で滴下した。混合物を室温で1.5時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した後、残渣を水-酢酸エチルに溶かし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン-酢酸エチル=1:1) により精製して、表題化合物 (1.64g) を無色油状物として得た。

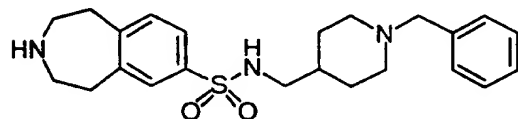
10

15

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.05-1.30 (2H, m), 1.30-1.70 (3H, m), 1.80-2.00 (2H, m), 2.75-2.90 (2H, m), 2.96 (2H, s), 3.00-3.10 (4H, m), 3.47 (2H, s), 3.65-3.85 (4H, m), 5.05-5.25 (1H, br), 7.20-7.35 (5H, m), 7.60-7.70 (2H, m), 8.02 (1H, s).

## 20 実施例 4 7)

N-[[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-スルホンアミド



実施例 4 6) で得たN-[[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]メチル]-3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-スルホンアミド (1.61g, 3.16mmol) を用いて、参考例 2 1) と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (1.09g) 無色結

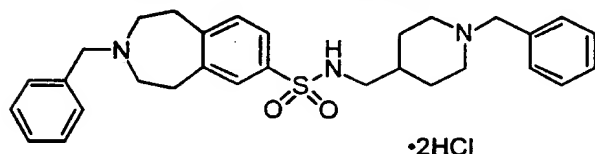
25

晶として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.05-1.30 (2H, m), 1.30-1.70 (3H, m), 1.80-1.95 (2H, m), 1.90-2.10 (1H, br), 2.75-3.00 (12H, m), 3.46 (2H, s), 4.60-4.75 (1H, br.), 7.15-7.35 (6H, m), 7.55-7.60 (2H, m).

5 実施例 4 8)

3-(フェニルメチル)-N-[[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-スルホンアミド 2塩酸塩



- 10 実施例 4 7) で得た N-[[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-スルホンアミド (250mg, 0.60mmol) および臭化ベンジル (0.071ml, 0.60mmol) を用いて、実施例 4 0) と同様の操作を行うことにより、表題化合物のフリー塩基体 (265mg) を無色油状物として得た。

- 15  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.05-1.30 (2H, m), 1.30-1.70 (3H, m), 1.80-2.00 (2H, m), 2.55-2.70 (4H, m), 2.75-2.90 (4H, m), 2.90-3.00 (4H, m), 3.46 (2H, s), 3.63 (2H, s), 4.50-4.75 (1H, br), 7.15-7.40 (11H, m), 7.55-7.60 (2H, m).

上記フリー塩基体 (260mg) のエタノール溶液を 2 当量の塩化水素 (エタノール溶液) で処理し、表題化合物 (283mg) を無色非晶状粉末として得た。

- 20 元素分析値  $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_2\text{S} \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$  として

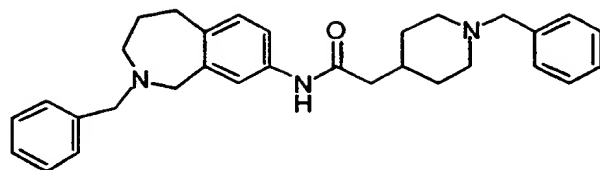
計算値: C, 60.60; H, 6.95; N, 7.07.

実験値: C, 60.68; H, 7.15; N, 7.00.

実施例 4 9)

- 25 N-[2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]アセトアミド

176



オギザリクロリド (143ml, 1.64mmol) を、[1-(ベンジル)-4-ピペリジニル] 酢酸 (135mg, 0.544mmol) と N, N-ジメチルホルムアミド (触媒量) のテトラヒドロフラン (20ml) 溶液に室温で滴下した後、15分間攪拌した。

- 5 溶媒を減圧下留去した後、析出した固体をヘキサン (5ml) で2回洗浄した。固体をテトラヒドロフラン (20ml) に溶解した後、参考例35) で得た 8-アミノ-2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン (135mg, 0.535mmol)、およびトリエチルアミン (0.23ml, 1.65mmol) を 0℃ にて加え、2時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、残査
- 10 を水-酢酸エチルに溶解し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去することにより、表題化合物 (170mg) を mp 175-176℃ の無色結晶として得た。

- <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.25-1.45 (2H, m), 1.60-2.10 (8H, m), 2.23 (2H, d, J = 6.6 Hz), 2.80-2.95 (3H, m), 3.07 (2H, t-like, J = 5.4 Hz), 3.48 (2H, s),
- 15 3.52 (2H, s), 3.85 (2H, s), 7.00-7.15 (3H, m), 7.20-7.40 (11H, m).

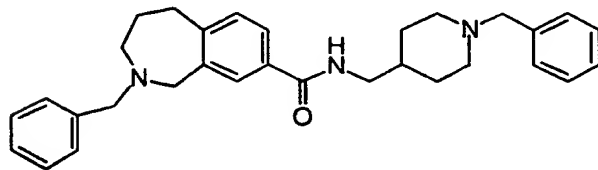
元素分析値 C<sub>31</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O · 0.5H<sub>2</sub>O として

計算値: C, 78.11; H, 8.04; N, 8.82.

実験値: C, 77.99; H, 7.60; N, 8.74.

実施例50)

- 20 2-(フェニルメチル)-N-[[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-カルボキサミド



- 参考例38) で得た 2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-カルボン酸 (400mg, 1.42mmol)、[1-
- 25

(フェニルメチル) - 4 - ピペリジニル] メチルアミン 2 塩酸塩 (433mg, 1.56mmol) およびトリエチルアミン (0.652ml, 4.68mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (15ml) 溶液にジエチルホスホリルシアニド (0.237ml, 1.56mmol) を室温にて滴下し、12時間攪拌した。溶媒を減圧下濃縮した後、  
 5 残査を水-酢酸エチルに溶解し、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル: メタノール: トリエチルアミン = 45:5:1) により精製して、表題化合物 (314mg) を mp 148-149℃の無色結晶として得た。

10  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.20-2.10 (9H, m), 2.85-3.00 (4H, m), 3.13 (2H, t-like,  $J = 5.6$  Hz), 3.33 (2H, t-like,  $J = 6.2$  Hz), 3.51 (2H, s), 3.52 (2H, s), 3.90 (2H, s), 6.05-6.15 (1H, m), 7.15-7.40 (12H, m), 7.58 (1H, dd,  $J = 7.7, 2.0$  Hz).

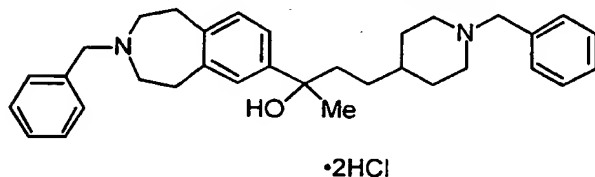
元素分析値  $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$  として

15 計算値: C, 78.11; H, 8.04; N, 8.82.

実験値: C, 78.38; H, 7.88; N, 9.18.

実施例 5 1)

4 - [1 - (フェニルメチル) - 4 - ピペリジニル] - 2 - [3 - (フェニルメチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 3 - ベンズアゼピン - 7 - イル] - 2 - ブタノール 2 塩酸塩  
 20



3 - [1 - (フェニルメチル) - 4 - ピペリジニル] - 1 - [3 - (フェニルメチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 3 - ベンズアゼピン - 7 - イル] - 1 - プロパノン (300mg, 0.64mmol) のテトラヒドロフラン (15ml) 溶液に1M-メチルリチウム エチルエーテル溶液 (1.3ml, 1.3mmol) を0℃で  
 25 滴下した後、30分間攪拌した。水 (1ml) を加えて、溶媒を減圧下留去した後、残査を水-酢酸エチルに溶解し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水

で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた  
残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；酢酸エチル）により  
精製して、表題化合物のフリー塩基体（334mg）を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.00-1.30 (4H, m), 1.51 (3H, s), 1.55-2.05 (8H, m),  
5 2.55-2.65 (4H, m), 2.70-2.95 (6H, m), 3.45 (2H, s), 3.64 (2H, s), 6.95-7.15  
(3H, m), 7.20-7.40 (10H, m).

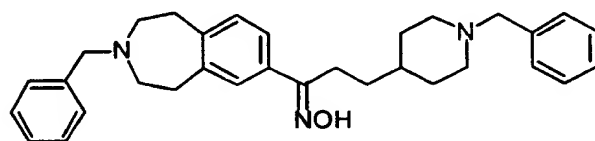
上記フリー塩基体（330mg）のエタノール溶液を2当量の塩化水素（エタノール  
溶液）で処理し、表題化合物（290mg）をmp 250-253℃の無色結晶として得た。  
元素分析値 C<sub>33</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O · 2HCl として

10 計算値：C, 71.34; H, 7.98; N, 5.04.

実験値：C, 72.86; H, 7.94; N, 5.27.

#### 実施例52)

3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-[3-(フェニル  
メチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-  
15 イル]-1-プロパノン オキシム



3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-[3-(フェニル  
メチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-  
20 イル]-1-プロパノン(300mg, 0.64mmol)のメタノール(180ml)溶液にヒ  
ドロキシルアミン 塩酸塩(180mg, 2.6mmol)、酢酸ナトリウム(360mg,  
4.4mmol)および水(20ml)を加えた後、5時間加熱還流した。メタノールを減  
圧下留去した後、残査を水-酢酸エチルに溶解し、酢酸エチルで抽出した。抽  
出液を炭酸カリウム水溶液、および飽和食塩水で順次洗浄し、無水炭酸カリウ  
ムで乾燥後、溶媒を減圧下留去して、表題化合物(271mg)をmp 171-174℃の無  
25 色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.20-2.00 (10H, m), 2.55-3.00 (12H, m), 3.53 (2H, s), 3.64  
(2H, s), 7.06 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.20-7.40 (12H, m).

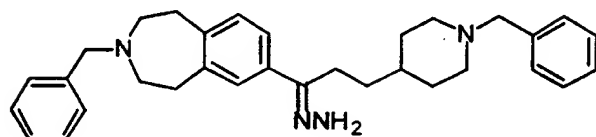
元素分析値 C<sub>32</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O · 0.5H<sub>2</sub>O として

計算値：C, 78.33; H, 8.22; N, 8.56.

実験値：C, 78.30; H, 8.20; N, 8.29.

実施例 5 3)

3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-[3-(フェニル  
5 メチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-  
イル]-1-プロパノン ヒドラゾン



3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-[3-(フェニ  
ルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7  
10 -イル]-1-プロパノン (300mg, 0.64mmol) のメタノール (10ml) 溶液にヒ  
ドラジン 1水和物 (0.126ml, 12.6mmol) を加えた後、3時間加熱還流した。  
メタノールを減圧下留去した後、残渣を水-酢酸エチルに溶解し、酢酸エチル  
で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水炭酸カリウムで乾燥後、溶媒  
を減圧下留去して、表題化合物 (141mg) を mp 100-102℃の無色結晶として得た。  
15 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.20-2.05 (9H, m), 2.50-2.70 (6H, m), 2.80-3.00 (6H, m),  
3.49 (2H, s), 3.63 (2H, s), 5.31 (2H, s), 7.04 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.20-7.40  
(12H, m).

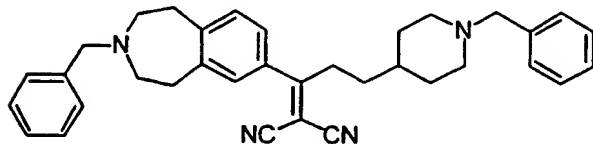
元素分析値 C<sub>32</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>として

計算値：C, 79.96; H, 8.39; N, 11.66.

20 実験値：C, 79.51; H, 8.37; N, 11.46.

実施例 5 4)

2-[3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-[3-(フェ  
ニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン  
-7-イル]プロピリデン]マロノニトリル 2塩酸塩



25

3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-[3-(フェニ

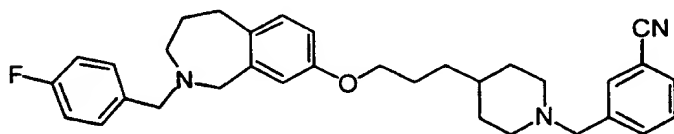
ルメチル) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-  
 -イル] - 1-プロパノン (300mg, 0.64mmol) の酢酸 (5.5ml) - トルエン  
 (5.5ml) 混合溶液に、マロノニトリル (163mg, 0.95mmol) および酢酸アンモニ-  
 ウム (0.55g, 7.1mmol) を加えた後、12 時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去  
 5 した後、残渣を炭酸カリウム水溶液-酢酸エチルに溶解し、酢酸エチルで抽出  
 した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を  
 減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開  
 溶媒; 酢酸エチル: メタノール = 9 : 1) により精製して、表題化合物のフリ-  
 一塩基体 (313mg) を淡黄色油状物として得た。

10  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.15-1.40 (5H, m), 1.55-1.70 (2H, m), 1.80-2.00 (2H, m),  
 2.60-2.70 (4H, m), 2.80-3.00 (8H, m), 3.47 (2H, s), 3.64 (2H, s), 7.05-7.40  
 (13H, m).

上記フリ-塩基体 (310mg) のエタノール溶液を2当量の塩化水素 (エタノ-  
 ール溶液) で処理し、表題化合物 (352mg) を淡黄色非晶状結晶として得た。

#### 15 実施例 55)

8-[3-[1-[(3-シアノフェニル) メチル]-4-ピペリジニル]プロポキシ]-  
 2-[(4-フルオロフェニル) メチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベン-  
 ズアゼピン



20 参考例 42) で得た 2-[(4-フルオロフェニル) メチル]-8-[3-(4-  
 -ピペリジニル) プロポキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-  
 ベンズアゼピンを用いて、実施例 1) と同様の操作を行うことにより、表題化  
 合物を mp 97-98°C の無色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.10-1.45 (4H, m), 1.50-1.80 (7H, m), 1.85-2.05 (2H, m),  
 25 2.75-2.90 (4H, m), 3.09 (2H, t-like,  $J = 5.2$  Hz), 3.49 (4H, s), 3.81 (2H,  
 s), 3.87 (2H, t,  $J = 6.4$  Hz), 6.48 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 6.67 (1H, dd,  $J$   
 = 8.3, 2.6 Hz), 6.95-7.10 (3H, m), 7.20-7.30 (2H, m), 7.40 (1H, t,  $J = 7.4$   
 Hz), 7.50-7.60 (2H, m), 7.65 (1H, s).



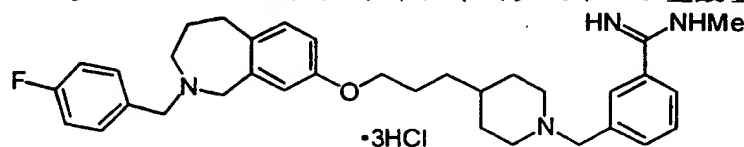
元素分析値  $C_{33}H_{38}FN_3O$  として

計算値: C, 77.46; H, 7.49; N, 8.21.

実験値: C, 77.30; H, 7.57; N, 8.21.

実施例 5 6)

- 5 3-[[4-[3-[[2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]プロピル]-1-ピペリジニル]メチル]-1-ベンゼンカルボキシイミダミド 3 塩酸塩



- 1) 実施例 5 5) で得た 8-[3-[1-[(3-シアノフェニル)メチル]-4-  
10 -ピペリジニル]プロポキシ]-2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-2,3,4,5-  
-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン(1.8g, 3.52mmol)と 9.8 規定塩酸(エ  
タノール溶液、80ml)の混合物を室温で 16 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し  
た後、残渣を水-酢酸エチルに溶かし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和  
食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去して、エ  
15 チル 3-[[4-[3-[[2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラ  
ヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]プロピル]-1-ピペリジ  
ニル]メチル]-1-ベンゼンカルボキシイミデート (2.18g) を無色油状物として  
得た。

- 2) 1) で得たエチル 3-[[4-[3-[[2-[(4-フルオロフェニル)メチ  
20 ル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]プロ  
ピル]-1-ピペリジニル]メチル]-1-ベンゼンカルボキシイミデート  
(500mg, 0.9mmol) と 40% メチルアミン (メタノール溶液、10ml) のメタノー  
ル溶液 (10ml) を、ステンレス耐圧管内で、120 °C で 30 分間加熱した。溶媒を  
減圧下に留去し、残渣を酢酸エチル-1N 水酸化ナトリウム水溶液に溶かし、酢  
25 酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、炭酸カリウムで乾燥した  
後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を塩基性の活性アルミナを用いたカ  
ラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル-メタノール- $NH_4OH = 1:1:0.03$ )  
により精製し、表題化合物 (512mg) を無色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, フリー塩基) δ 1.15-1.45 (5H, m), 1.55-2.05 (9H, m), 2.75-2.90 (4H, m), 2.98 (3H, s), 3.08 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.49 (4H, s), 3.80 (2H, s), 3.87 (2H, t, J = 6.4 Hz), 5.60-6.20 (1H, br), 6.47 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.66 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 6.90-7.05 (3H, m), 7.20-7.50 (5H, m), 7.53 (1H, s).

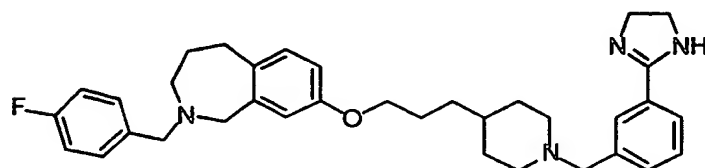
元素分析値 C<sub>34</sub>H<sub>43</sub>N<sub>4</sub>O · 3HCl · 2H<sub>2</sub>O として

計算値: C, 59.34; H, 7.32; N, 8.14.

実験値: C, 59.27; H, 7.74; N, 8.41.

実施例 5 7)

10 8-[3-[1-[3-(4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル)フェニル]メチル]-4-ピペリジニル]プロポキシ]-2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン



参考例 5 6) - 1) で得たエチル 3-[[4-[3-[[2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]プロピル]-1-ピペリジニル]メチル]-1-ベンゼンカルボキシイミデートとエチレンジアミンを用いて、実施例 5 6) - 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を mp 119-121℃の無色結晶として得た。

20 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.15-1.45 (5H, m), 1.55-2.05 (9H, m), 2.80-2.90 (4H, m), 3.08 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.49 (4H, s), 3.50 (2H, s), 3.70-3.95 (6H, m), 6.48 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.66 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 6.90-7.05 (3H, m), 7.20-7.45 (4H, m), 7.66 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.74 (1H, s).

元素分析値 C<sub>35</sub>H<sub>43</sub>N<sub>4</sub>O として

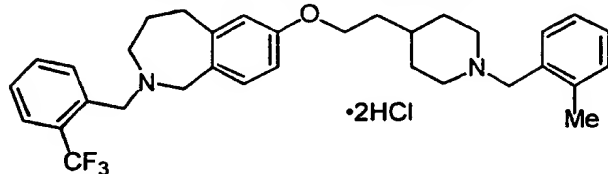
計算値: C, 75.78; H, 7.81; N, 10.10.

25 実験値: C, 75.33; H, 7.59; N, 10.05.

実施例 5 8)

7-[2-[1-[(2-メチルフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2

—[[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]—2,3,4,5-テトラヒドロ—  
H-2-ベンズアゼピン 2 塩酸塩

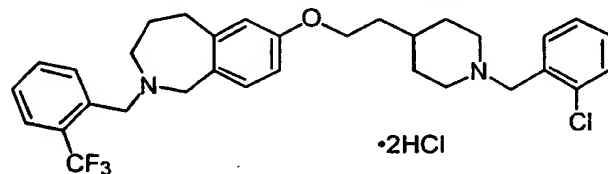


参考例 4 1) で得た 2-[[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]—  
5 —[2-(4-ピペリジニル)エトキシ]—2,3,4,5-テトラヒドロ—  
1H-2-ベンズアゼピンを用いて、実施例 1) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, フリー塩基) δ 1.15-1.85 (9H, m), 1.90-2.05 (2H, m), 2.35  
(3H, s), 2.80-2.95 (4H, m), 3.03 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.42 (2H, s),  
10 3.71 (2H, s), 3.74 (2H, s), 3.96 (2H, t, J = 6.2 Hz), 6.58 (1H, dd, J =  
8.4, 2.6 Hz), 6.71 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.82 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.05-7.35  
(5H, m), 7.48 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.60 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.81 (1H, d,  
J = 7.2 Hz).

実施例 5 9)

15 7-[2-[1-[(2-クロロフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]—2—  
—[[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]—2,3,4,5-テトラヒドロ—  
H-2-ベンズアゼピン 2 塩酸塩



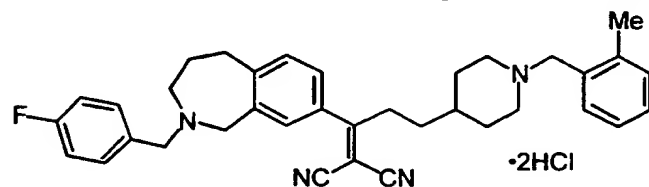
参考例 4 1) で得た 2-[[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]—  
20 —[2-(4-ピペリジニル)エトキシ]—2,3,4,5-テトラヒドロ—  
1H-2-ベンズアゼピンを用いて、実施例 1) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, フリー塩基) δ 1.20-1.85 (9H, m), 2.00-2.20 (2H, m),  
2.80-2.95 (4H, m), 3.04 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.50 (2H, s), 3.71 (2H,  
25 s), 3.75 (2H, s), 3.98 (2H, t, J = 6.2 Hz), 6.58 (1H, dd, J = 8.4, 2.6 Hz),

6.72 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 6.83 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.10-7.35 (4H, m),  
7.40-7.55 (2H, m), 7.61 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.81 (1H, d,  $J = 7.2$  Hz).

実施例 60)

2-[1-[2-[ (4-フルオロフェニル) メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-  
5 -2-ベンズアゼピン-8-イル]-3-[1-[ (2-メチルフェニル) メチル]-4-  
-ピペリジニル]プロピリデン]マロノニトリル 2 塩酸塩

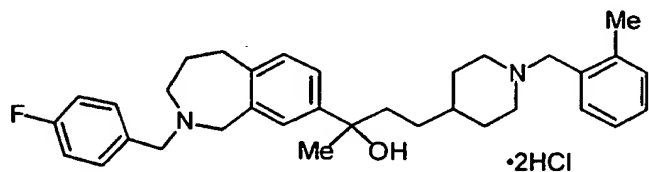


3-[1-[ (2-メチルフェニル) メチル]-4-ピペリジニル]-1-[3-  
10 -[ (4-フルオロフェニル) メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-  
3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-プロパノンを用いて、実施例 54) と  
同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, フリー塩基)  $\delta$  1.05-1.40 (5H, m), 1.50-1.65 (2H, m),  
1.70-1.85 (2H, m), 1.85-2.00 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.75-3.00 (6H, m), 3.10  
15 (2H, t-like,  $J = 5.2$  Hz), 3.40 (2H, s), 3.50 (2H, s), 3.87 (2H, s), 6.90-7.30  
(11H, m).

実施例 61)

2-[ (4-フルオロフェニル) メチル]-8-[4-[1-[ (2-メチルフェニル) メチル]-4-ピ  
ペリジニル]-2-ヒドロキシ-2-ブチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズア  
ゼピン 2 塩酸塩



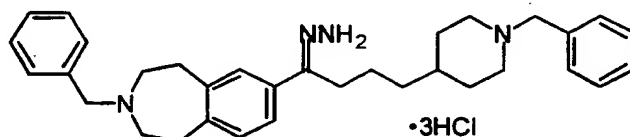
3-[1-[ (2-メチルフェニル) メチル]-4-ピペリジニル]-1-[3-  
-[ (4-フルオロフェニル) メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-  
3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-プロパノンを用いて、実施例 51) と  
同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

25 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, フリー塩基)  $\delta$  1.05-1.35 (5H, m), 1.49 (3H, s), 1.50-2.00

(9H, m), 2.32 (3H, s), 2.75-2.95 (4H, m), 3.12 (2H, t-like,  $J = 5.2$  Hz),  
3.38 (2H, s), 3.47 (2H, s), 3.84 (2H, s), 6.85-7.30 (11H, m).

### 実施例 6 2)

4-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-[3-(フェニルメチル)-  
5 -2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-ブタノ  
ン ヒドラゾン 3塩酸塩



4-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-[3-(フェニルメチル)-  
-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-ブタノ  
10 ンを用いて、実施例 5 3) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を mp  
211-215°C (dec.) の無色粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , フリー塩基)  $\delta$  1.10-1.70 (9H, m), 1.80-2.00 (2H, m),  
2.35-2.70 (6H, m), 2.75-3.00 (6H, m), 3.47 (2H, s), 3.63 (2H, s), 4.95-5.05  
(2H $\times$ 1/6, br), 5.25-5.40 (2H $\times$ 5/6, br), 6.90-7.40 (13H, m).

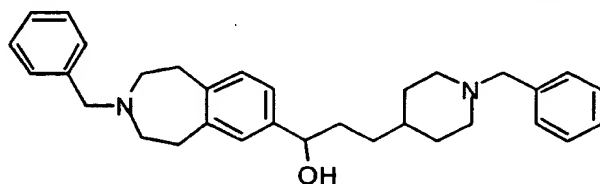
15 元素分析値  $\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{N}_4 \cdot 3\text{HCl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 60.22; H, 7.81; N, 8.51.

実験値: C, 60.23; H, 7.37; N, 8.46.

### 実施例 6 3)

3-(フェニルメチル)-7-[3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-ヒドロキ  
20 シプロピル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン



3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-[3-(フェニルメチル)-  
-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-プロ  
パノンを用いて、実施例 7) - 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合  
25 物を mp 112-113°C の無色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.05-2.00 (12H, m), 2.55-2.65 (4H, m), 2.75-2.95 (6H, m), 3.47 (2H, s), 3.63 (2H, s), 4.56 (1H, t-like,  $J = 6.4$  Hz), 7.05 (3H, s), 7.20-7.40 (10H, m).

元素分析値  $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}$  として

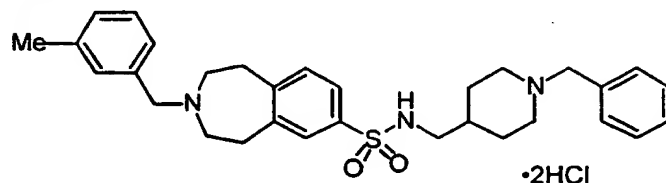
5 計算値: C, 82.01; H, 8.60; N, 5.98.

実験値: C, 82.18; H, 8.62; N, 5.91.

実施例 6 4)

N-[ [1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]メチル]-3-[(3-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-スルホンアミド 2 塩

10 酸塩



実施例 4 7) で得た N-[ [1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-スルホンアミドを用いて、実施例 1) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

15

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , フリー塩基)  $\delta$  1.05-1.70 (5H, m), 1.80-1.95 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.55-2.70 (4H, m), 2.75-2.90 (4H, m), 2.90-3.00 (4H, m), 3.45 (2H, s), 3.59 (2H, s), 4.60-4.80 (1H, br), 7.05-7.35 (10H, m), 7.55-7.60 (2H, m).

20 元素分析値  $\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_2\text{S} \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 61.17; H, 7.12; N, 6.90.

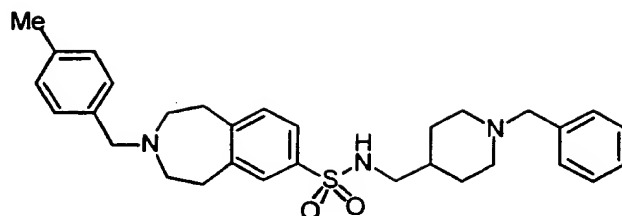
実験値: C, 61.52; H, 7.48; N, 7.15.

実施例 6 5)

N-[ [1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]メチル]-3-[(4-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-スルホンアミド

25

187



実施例 47) で得た N-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-スルホンアミドを用いて、実施例 40) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.05-1.75 (5H, m), 1.80-1.95 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.55-2.70 (4H, m), 2.75-3.00 (8H, m), 3.46 (2H, s), 3.59 (2H, s), 4.40 (1H, t,  $J = 6.6$  Hz), 7.10-7.35 (10H, m), 7.55-7.60 (2H, m).

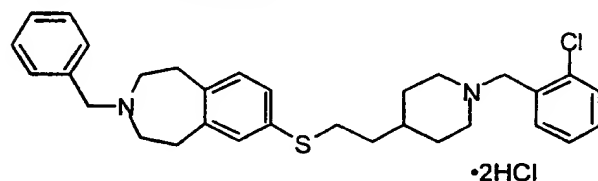
元素分析値  $\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$  として

10 計算値: C, 71.92; H, 7.59; N, 8.12.

実験値: C, 71.51; H, 7.37; N, 8.47.

実施例 66)

7-[2-[1-[2-(4-クロロフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エチル]スルファニル]-3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン 2塩酸塩



参考例 23) で得た 3-(フェニルメチル)-7-[2-(4-ピペリジニル)エチル]スルファニル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (フリー塩基体) を用いて、実施例 40) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , フリー塩基)  $\delta$  1.15-1.75 (7H, m), 1.95-2.15 (2H, m), 2.55-2.70 (4H, m), 2.80-3.00 (8H, m), 3.59 (2H, s), 3.63 (2H, s), 6.95-7.50 (12H, m).

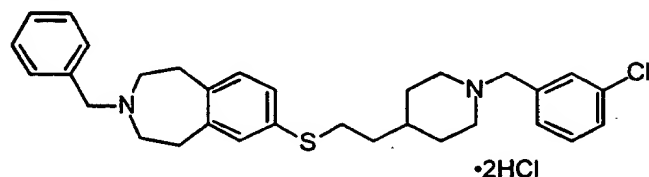
元素分析値  $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{ClN}_2\text{S} \cdot 2\text{HCl} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$  として

計算値：C, 61.53; H, 7.00; N, 4.63.

実験値：C, 61.66; H, 7.03; N, 4.69.

実施例 67)

7-[[2-[1-[(3-クロロフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エチル]スル  
5 ファニル]-3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズ  
アゼピン 2塩酸塩



参考例 23) で得た 3-(フェニルメチル)-7-[[2-(4-ピペリジ  
ニル)エチル]スルファニル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-  
10 ベンズアゼピン (フリー塩基体) を用いて、実施例 40) と同様の操作を行う  
ことにより、表題化合物を mp 236°C (dec.) の無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, フリー塩基) δ 1.15-1.75 (7H, m), 1.85-2.00 (2H, m),  
2.55-2.70 (4H, m), 2.75-2.95 (8H, m), 3.43 (2H, s), 3.63 (2H, s), 6.95-7.40  
(12H, m).

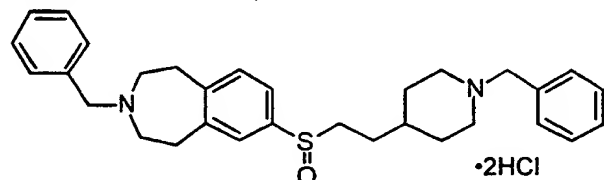
15 元素分析値 C<sub>31</sub>H<sub>37</sub>ClN<sub>2</sub>S · 2HCl · 0.5H<sub>2</sub>O として

計算値：C, 63.42; H, 6.87; N, 4.77.

実験値：C, 63.84; H, 6.74; N, 5.02.

実施例 68)

3-(フェニルメチル)-7-[[2-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]エ  
20 チル]スルフィニル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン 2  
塩酸塩



参考例 27) で得た 3-(フェニルメチル)-7-[[2-(4-ピペリジ  
ニル)エチル]スルフィニル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-  
25 ベンズアゼピン (フリー塩基体) を用いて、実施例 40) と同様の操作を行う



ことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , フリー塩基)  $\delta$  1.15-2.00 (9H, m), 2.55-2.70 (4H, m), 2.80-2.95 (8H, m), 3.48 (2H, s), 3.63 (2H, s), 6.95-7.10 (3H, m), 7.20-7.40 (10H, m).

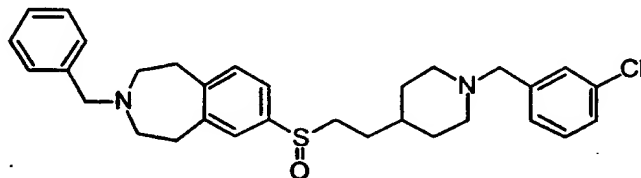
5 元素分析値  $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{OS} \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 64.46; H, 7.33; N, 4.85.

実験値: C, 64.18; H, 7.44; N, 4.95.

実施例 69)

7-[ [2-[1-[ (3-クロロフェニル) メチル]-4-ピペリジニル]エチル]スル  
10 フィニル]-3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズ  
アゼピン

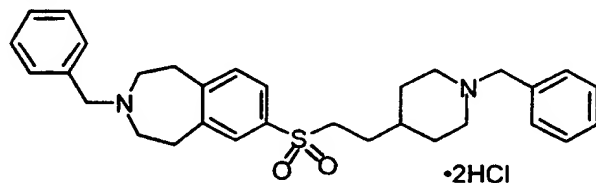


参考例 27) で得た 3-(フェニルメチル)-7-[ [2-(4-ピペリジ  
ニル)エチル]スルフィニル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-  
15 ベンズアゼピン (フリー塩基体) を用いて、実施例 40) と同様の操作を行う  
ことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.15-1.75 (7H, m), 1.85-2.05 (2H, m), 2.55-2.70 (4H, m), 2.75-2.95 (8H, m), 3.45 (2H, s), 3.64 (2H, s), 6.95-7.10 (3H, m), 7.20-7.40 (9H, m).

20 実施例 70)

3-(フェニルメチル)-7-[ [2-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]エ  
チル]スルホニル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン 2塩  
酸塩



25 参考例 31) で得た 3-(フェニルメチル)-7-[ [2-(4-ピペリジ

ニル) エチル] スルホニル] - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピンを用いて、実施例40)と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, フリー塩基) δ 1.10-1.35 (2H, m), 1.45-1.75 (5H, m),  
 5 1.80-1.95 (2H, m), 2.55-2.70 (4H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 2.95-3.15 (6H, m), 3.45 (2H, s), 3.63 (2H, s), 7.20-7.40 (11H, m), 7.55-7.65 (2H, m).

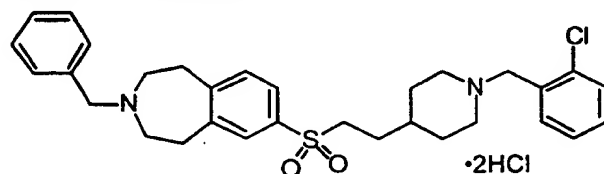
元素分析値 C<sub>31</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S · 2HCl · 0.5H<sub>2</sub>O として

計算値: C, 63.69; H, 7.07; N, 4.79.

実験値: C, 64.03; H, 6.98; N, 4.91.

#### 10 実施例71)

7-[ [2-[1-[ (2-クロロフェニル) メチル]-4-ピペリジニル]エチル]スルホニル]-3-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン 2塩酸塩



15 参考例31) で得た 3-(フェニルメチル)-7-[ [2-(4-ピペリジニル) エチル] スルホニル] - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピンを用いて、実施例40)と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, フリー塩基) δ 1.10-1.40 (2H, m), 1.50-1.75 (5H, m),  
 20 1.85-2.10 (2H, m), 2.55-2.70 (4H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 2.95-3.15 (6H, m), 3.56 (2H, s), 3.63 (2H, s), 7.10-7.45 (10H, m), 7.55-7.65 (2H, m).

元素分析値 C<sub>31</sub>H<sub>37</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S · 2HCl · H<sub>2</sub>O として

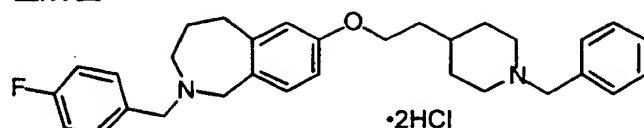
計算値: C, 59.28; H, 6.58; N, 4.46.

実験値: C, 59.24; H, 6.76; N, 4.43.

#### 25 実施例72)

2-[ (4-フルオロフェニル) メチル]-7-[2-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]エトキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2

塩酸塩



参考例 40) で得た 2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-7-[2-(4-  
 -ピペリジニル)エトキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベン  
 5 ズアゼピン (フリー塩基体) を用いて、実施例 1) と同様の操作を行うこと  
 により、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , フリー塩基)  $\delta$  1.20-1.80 (9H, m), 1.85-2.05 (2H, m),  
 2.80-2.95 (4H, m), 3.08 (2H, t-like,  $J = 5.2$  Hz), 3.46 (2H, s), 3.49 (2H,  
 s), 3.78 (2H, s), 3.97 (2H, t,  $J = 6.2$  Hz), 6.58 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.6$  Hz),  
 10 6.70 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 6.80 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.98 (2H, t-like,  $J$   
 $= 8.8$  Hz), 7.20-7.40 (7H, m).

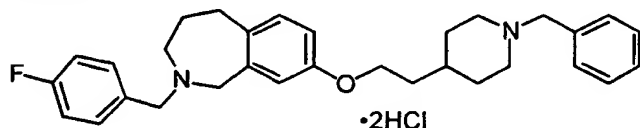
元素分析値  $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{FN}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 65.03; H, 7.39; N, 4.89.

実験値: C, 65.20; H, 7.51; N, 4.80.

#### 15 実施例 73)

2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-8-[2-[1-(フェニルメチル)-4-ピ  
 ペリジニル]エトキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2  
 塩酸塩



20 参考例 39) で得た 2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-8-[2-(4-  
 -ピペリジニル)エトキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベン  
 ズアゼピン (フリー塩基体) を用いて、実施例 1) と同様の操作を行うこと  
 により、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , フリー塩基)  $\delta$  1.20-1.80 (9H, m), 1.85-2.10 (2H, m),  
 25 2.80-2.95 (4H, m), 3.08 (2H, t-like,  $J = 5.2$  Hz), 3.49 (4H, s), 3.80 (2H,  
 s), 3.92 (2H, t,  $J = 6.4$  Hz), 6.47 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 6.66 (1H, dd,  $J$

= 8.2, 2.6 Hz), 6.90-7.10 (3H, m), 7.20-7.35 (7H, m).

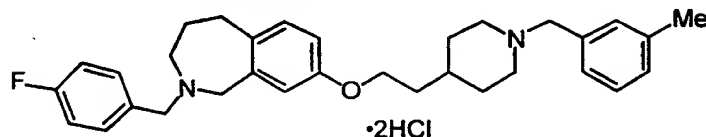
元素分析値  $C_{31}H_{37}FN_2O \cdot 2HCl \cdot H_2O$  として

計算値: C, 66.07; H, 7.33; N, 4.97.

実験値: C, 66.25; H, 7.59; N, 4.84.

#### 5 実施例 7 4)

2-[ (4-フルオロフェニル) メチル]-8-[2-[1-[ (3-メチルフェニル) メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2 塩酸塩



- 10 参考例 3 9) で得た 2-[ (4-フルオロフェニル) メチル]-8-[2-(4-ピペリジニル) エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン (フリー塩基体) を用いて、実施例 1) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

- 15  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , フリー塩基)  $\delta$  1.20-1.80 (9H, m), 1.85-2.05 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.80-2.95 (4H, m), 3.09 (2H, t-like,  $J = 5.2$  Hz), 3.45 (2H, s), 3.49 (2H, s), 3.80 (2H, s), 3.92 (2H, t,  $J = 6.4$  Hz), 6.47 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 6.66 (1H, dd,  $J = 8.2, 2.6$  Hz), 6.90-7.40 (9H, m).

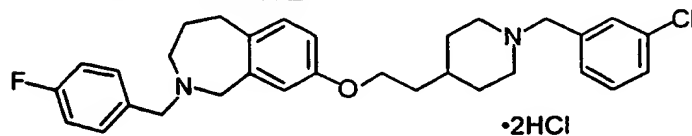
元素分析値  $C_{32}H_{39}FN_2O \cdot 2HCl \cdot H_2O$  として

計算値: C, 66.54; H, 7.50; N, 4.85.

- 20 実験値: C, 66.93; H, 7.85; N, 4.82.

#### 実施例 7 5)

8-[2-[1-[ (3-クロロフェニル) メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2-[ (4-フルオロフェニル) メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2 塩酸塩



25

参考例 3 9) で得た 2-[ (4-フルオロフェニル) メチル]-8-[2-(4-

ーピペリジニル) エトキシ] - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン (フリー塩基体) を用いて、実施例 1) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, フリー塩基) δ 1.20-1.80 (9H, m), 1.85-2.05 (2H, m),  
 5 2.75-2.95 (4H, m), 3.09 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.45 (2H, s), 3.49 (2H, s), 3.80 (2H, s), 3.93 (2H, t, J = 6.4 Hz), 6.48 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.67 (1H, dd, J = 8.2, 2.6 Hz), 6.90-7.10 (3H, m), 7.15-7.35 (6H, m).

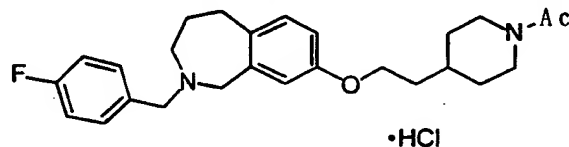
元素分析値 C<sub>31</sub>H<sub>36</sub>ClFN<sub>2</sub>O · 2HCl · 0.5H<sub>2</sub>O として

計算値: C, 63.21; H, 6.67; N, 4.76.

10 実験値: C, 63.02; H, 6.98; N, 4.56.

実施例 76)

8-[2-(1-アセチル-4-ピペリジニル) エトキシ]-2-[(4-フルオロフェニル) メチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 塩酸塩



15 参考例 39) で得た 2-[(4-フルオロフェニル) メチル]-8-[2-(4-ピペリジニル) エトキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン (フリー塩基体) を用いて、実施例 1) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, フリー塩基) δ 1.05-1.30 (2H, m), 1.65-1.90 (8H, m), 2.09 (3H, s),  
 20 2.45-2.65 (1H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 3.00-3.15 (2H, m), 3.50 (2H, s), 3.70-3.90 (3H, m), 3.94 (2H, t, J = 6.4 Hz), 4.50-4.70 (1H, m), 6.48 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.67 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 6.90-7.10 (3H, m), 7.20-7.30 (2H, m).

元素分析値 C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> · HCl · 2H<sub>2</sub>O として

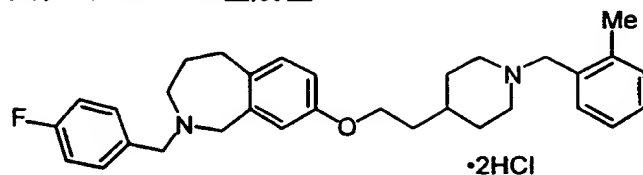
25 計算値: C, 62.83; H, 7.71; N, 5.64.

実験値: C, 63.03; H, 7.58; N, 5.24.

実施例 77)

2-[(4-フルオロフェニル) メチル]-8-[2-[1-[(2-メチルフェニル) メ

チル]－4－ピペリジニル]エトキシ]－2, 3, 4, 5－テトラヒドロ－1H－2－ベン  
ズアゼピン 2 塩酸塩



参考例 39) で得た 2－[(4－フルオロフェニル)メチル]－8－[2－(4  
5 ーピペリジニル)エトキシ]－2, 3, 4, 5－テトラヒドロ－1H－2－ベン  
ズアゼピン (フリー塩基体) を用いて、実施例 1) と同様の操作を行うこと  
により、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, フリー塩基) δ 1.15-1.80 (9H, m), 1.90-2.05 (2H, m), 2.35 (3H,  
s), 2.75-2.95 (4H, m), 3.08 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.43 (2H, s), 3.49  
10 (2H, s), 3.80 (2H, s), 3.92 (2H, t, J = 6.4 Hz), 6.48 (1H, d, J = 2.6 Hz),  
6.66 (1H, dd, J = 8.2, 2.6 Hz), 6.90-7.30 (9H, m).

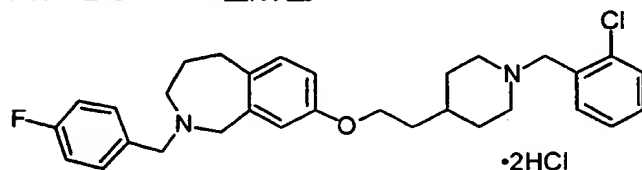
元素分析値 C<sub>32</sub>H<sub>39</sub>FN<sub>2</sub>O · 2HCl · H<sub>2</sub>O として

計算値: C, 66.54; H, 7.50; N, 4.85.

実験値: C, 66.57; H, 7.34; N, 4.61.

#### 15 実施例 78)

8－[2－[1－[(2－クロロフェニル)メチル]－4－ピペリジニル]エトキシ]－2  
ー[(4－フルオロフェニル)メチル]－2, 3, 4, 5－テトラヒドロ－1H－2－ベン  
ズアゼピン 2 塩酸塩



20 参考例 39) で得た 2－[(4－フルオロフェニル)メチル]－8－[2－(4  
ーピペリジニル)エトキシ]－2, 3, 4, 5－テトラヒドロ－1H－2－ベン  
ズアゼピン (フリー塩基体) を用いて、実施例 1) と同様の操作を行うこと  
により、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, フリー塩基) δ 1.20-1.80 (9H, m), 2.00-2.15 (2H, m),  
25 2.75-2.95 (4H, m), 3.09 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.49 (2H, s), 3.60 (2H,

s), 3.80 (2H, s), 3.93 (2H, t,  $J = 6.4$  Hz), 6.48 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz), 6.66 (1H, dd,  $J = 8.2, 2.8$  Hz), 6.90-7.30 (7H, m), 7.34 (1H, dd,  $J = 7.4, 1.8$  Hz), 7.49 (1H, dd,  $J = 7.4, 1.8$  Hz).

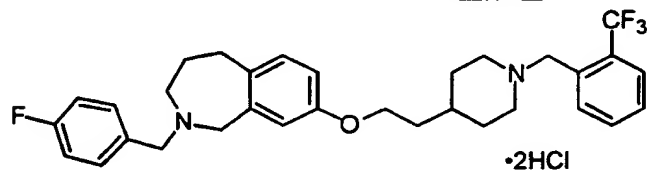
元素分析値  $C_{31}H_{36}ClFN_2O \cdot 2HCl \cdot H_2O$  として

5 計算値: C, 62.26; H, 6.74; N, 4.68.

実験値: C, 62.16; H, 7.14; N, 4.53.

実施例 79)

2-[ (4-フルオロフェニル) メチル]-8-[2-[1-[[2-(トリフルオロメチル) フェニル] メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ  
10 -1 H-2-ベンズアゼピン 2 塩酸塩



参考例 39) で得た 2-[ (4-フルオロフェニル) メチル]-8-[2-(4-  
-ピペリジニル) エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1 H-2-ベン  
ズアゼピン (フリー塩基体) を用いて、実施例 1) と同様の操作を行うこと  
15 により、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , フリー塩基)  $\delta$  1.20-1.80 (9H, m), 1.95-2.15 (2H, m),  
2.75-2.95 (4H, m), 3.09 (2H, t-like,  $J = 5.2$  Hz), 3.49 (2H, s), 3.63 (2H,  
s), 3.81 (2H, s), 3.93 (2H, t,  $J = 6.4$  Hz), 6.48 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 6.67  
(1H, dd,  $J = 8.2, 2.6$  Hz), 6.90-7.10 (3H, m), 7.20-7.35 (3H, m), 7.50 (1H,  
20 t,  $J = 7.6$  Hz), 7.60 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 7.82 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz).

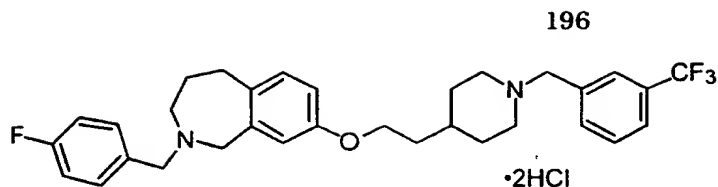
元素分析値  $C_{32}H_{36}F_4N_2O \cdot 2HCl \cdot H_2O$  として

計算値: C, 60.86; H, 6.38; N, 4.44.

実験値: C, 60.57; H, 6.37; N, 4.31.

実施例 80)

25 2-[ (4-フルオロフェニル) メチル]-8-[2-[1-[[3-(トリフルオロメチル) フェニル] メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ  
-1 H-2-ベンズアゼピン 2 塩酸塩



参考例 3 9) で得た 2-[ (4-フルオロフェニル) メチル]-8-[2-(4-  
 5    -ピペリジニル) エトキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベン  
 ズアゼピン (フリー塩基体) を用いて、実施例 1) と同様の操作を行うこと  
 により、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, フリー塩基) δ 1.20-1.80 (9H, m), 1.85-2.10 (2H, m),  
 2.75-2.90 (4H, m), 3.08 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.49 (2H, s), 3.52 (2H,  
 s), 3.80 (2H, s), 3.93 (2H, t, J = 6.4 Hz), 6.47 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.66  
 (1H, dd, J = 8.2, 2.6 Hz), 6.90-7.10 (3H, m), 7.15-7.30 (2H, m), 7.35-  
 10 7.60 (4H, m).

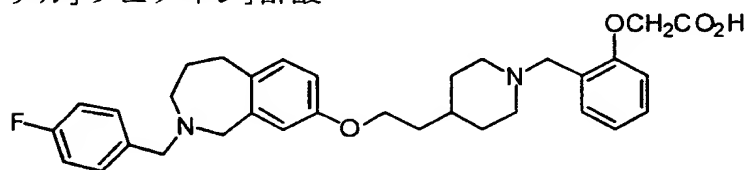
元素分析値 C<sub>32</sub>H<sub>36</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O • 2HCl • H<sub>2</sub>O として

計算値: C, 60.86; H, 6.38; N, 4.44.

実験値: C, 61.05; H, 6.50; N, 4.20.

実施例 8 1)

15 2-[ [4-[2-[ [2-[ (4-フルオロフェニル) メチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒド  
 ロ-1 H-2-ベンズアゼピン-8-イル] オキシ] エチル]-1-ピペリジニル] メ  
 チル] フェノキシ] 酢酸



参考例 3 9) で得た 2-[ (4-フルオロフェニル) メチル]-8-[2-(4-  
 20 -ピペリジニル) エトキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベン  
 ズアゼピン (フリー塩基体) を用いて、実施例 1) および参考例 2 1) と同  
 様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.60-2.10 (9H, m), 2.50-2.90 (4H, m), 3.07 (2H, t-like,  
 J = 4.8 Hz), 3.20-3.45 (2H, m), 3.50 (2H, s), 3.80 (2H, s), 3.85-4.00 (4H,  
 25 m), 4.72 (2H, s), 6.46 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.65 (1H, dd, J = 8.2, 2.2 Hz),  
 6.90-7.45 (9H, m).



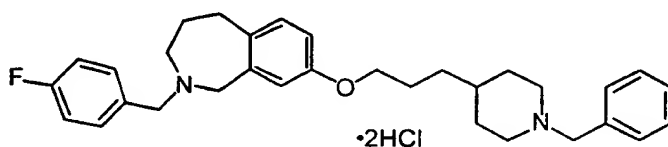
元素分析値  $C_{33}H_{39}FN_2O_4 \cdot 1.5H_2O$  として

計算値: C, 69.09; H, 7.38; N, 4.88.

実験値: C, 68.82; H, 7.22; N, 4.68.

#### 実施例 8 2)

- 5 2-[ (4-フルオロフェニル) メチル] - 8 - [ 3 - [ 1 - (フェニルメチル) - 4-ピペリジニル] プロポキシ] - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-2-ベンズアゼピン 2 塩酸塩



- 10 参考例 4 2) で得た 2 - [ ( 4 - フルオロフェニル) メチル] - 8 - [ 3 - ( 4 - ピペリジニル) プロポキシ] - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-2-ベンズアゼピンを用いて、実施例 1) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

- 15  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , フリー塩基)  $\delta$  1.20-1.45 (4H, m), 1.60-2.10 (9H, m), 2.80-3.00 (4H, m), 3.08 (2H, t-like,  $J = 5.2$  Hz), 3.49 (4H, s), 3.80 (2H, s), 3.86 (2H, t,  $J = 6.4$  Hz), 6.47 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 6.66 (1H, dd,  $J = 8.0, 2.6$  Hz), 6.90-7.10 (3H, m), 7.20-7.40 (7H, m).

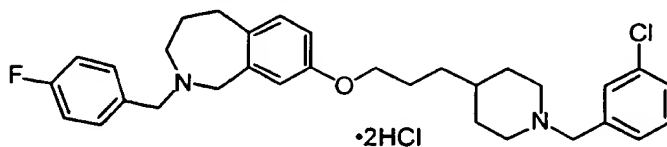
元素分析値  $C_{32}H_{39}FN_2O \cdot 2HCl \cdot H_2O$  として

計算値: C, 66.54; H, 7.50; N, 4.85.

実験値: C, 66.56; H, 7.49; N, 4.78.

#### 20 実施例 8 3)

- 8 - [ 3 - [ 1 - [ ( 3 - クロロフェニル) メチル] - 4-ピペリジニル] プロポキシ] - 2 - [ ( 4 - フルオロフェニル) メチル] - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-2-ベンズアゼピン 2 塩酸塩



- 25 参考例 4 2) で得た 2 - [ ( 4 - フルオロフェニル) メチル] - 8 - [ 3 - ( 4 - ピペリジニル) プロポキシ] - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-2-

ベンズアゼピンを用いて、実施例 1) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , フリー塩基)  $\delta$  1.15-1.45 (4H, m), 1.55-2.05 (9H, m), 2.75-2.90 (4H, m), 3.08 (2H, t-like,  $J = 5.2$  Hz), 3.44 (2H, s), 3.48 (2H, s), 3.80 (2H, s), 3.86 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 6.48 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 6.66 (1H, dd,  $J = 8.2, 2.6$  Hz), 6.90-7.10 (3H, m), 7.15-7.40 (6H, m).

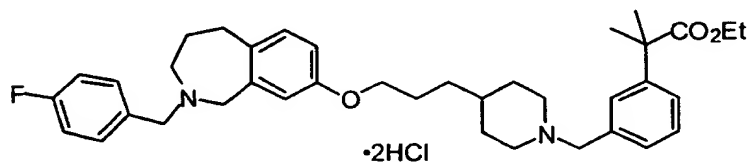
元素分析値  $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{ClFN}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 62.80; H, 6.92; N, 4.58.

実験値: C, 62.94; H, 6.76; N, 4.33.

#### 10 実施例 8 4)

エチル 2-メチル-2-[3-[[4-[2-[[2-(4-フルオロフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]プロピル]-1-ピペリジニル]メチル]フェニル]プロパノエート 2 塩酸塩



15 参考例 4 2) で得た 2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-8-[3-(4-ピペリジニル)プロポキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、実施例 1) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

20  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , フリー塩基)  $\delta$  1.15-1.45 (4H, m), 1.17 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz), 1.57 (6H, s), 1.60-2.00 (9H, m), 2.75-2.90 (4H, m), 3.08 (2H, t-like,  $J = 5.2$  Hz), 3.48 (4H, s), 3.80 (2H, s), 3.86 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 4.11 (2H, q,  $J = 7.0$  Hz), 6.48 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 6.66 (1H, dd,  $J = 8.2, 2.6$  Hz), 6.90-7.05 (3H, m), 7.15-7.30 (6H, m).

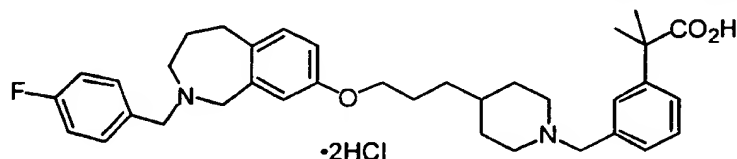
元素分析値  $\text{C}_{38}\text{H}_{49}\text{FN}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$  として

25 計算値: C, 65.98; H, 7.72; N, 4.05.

実験値: C, 66.05; H, 7.75; N, 3.97.

#### 実施例 8 5)

2-メチル-2-[3-[[4-[3-[[2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-2,3,4,5-  
 テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]プロピル]-1-  
 ピペリジニル]メチル]フェニル]プロピオン酸 2塩酸塩



5 実施例 8 4) で得たエチル 2-メチル-2-[3-[[4-[2-[[2-[(4-フル  
 オロフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8  
 -イル]オキシ]プロピル]-1-ピペリジニル]メチル]フェニル]プロパノエー  
 トを用いて、参考例 2 1) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色  
 非晶状粉末として得た。

10  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , フリー塩基)  $\delta$  1.10-2.30 (19H, m), 2.80-3.30 (6H, m),  
 3.40-3.60 (4H, m), 3.70-4.20 (4H, m), 6.48 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz), 6.65 (1H,  
 dd,  $J = 8.0, 2.2$  Hz), 6.90-7.60 (9H, m).

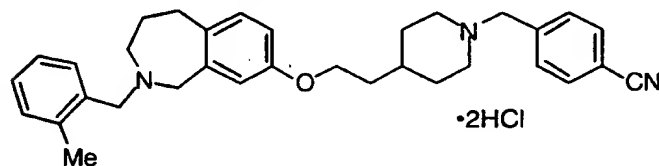
元素分析値  $\text{C}_{36}\text{H}_{45}\text{FN}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{HCl} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 60.24; H, 7.72; N, 3.90.

15 実験値: C, 60.22; H, 7.32; N, 3.63.

実施例 8 6)

8-[2-[1-[(4-シアノフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2-  
 -[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズ  
 アゼピン 2塩酸塩



20

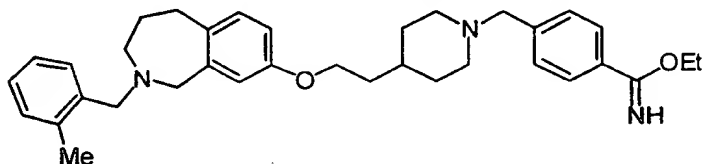
参考例 1 4) で得た 2-[(2-メチルフェニル)メチル]-8-[2-(4-  
 -ピペリジニル)エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベ  
 ンズアゼピンを用いて、実施例 1) と同様の操作を行うことにより、表題化合  
 物を無色非晶状粉末として得た。

25  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , フリー塩基)  $\delta$  1.20-1.80 (9H, m), 1.90-2.05 (2H, m), 2.27 (3H,

s), 2.75-2.90 (4H, m), 3.07 (2H, t-like,  $J = 5.2$  Hz), 3.48 (2H, s), 3.51 (2H, s), 3.80 (2H, s), 3.93 (2H, t,  $J = 6.4$  Hz), 6.54 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 6.66 (1H, dd,  $J = 8.2, 2.6$  Hz), 7.04 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.10-7.30 (4H, m), 7.44 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.59 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz).

5 実施例 8 7)

エチル 4-[[4-[2-[[2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1 H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]エチル]-1-ピペリジニル]メチル]-1-ベンゼンカルボキシイミデート



- 10 実施例 8 6) で得た 8-[2-[1-[(4-シアノフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1 H-2-ベンズアゼピン (フリー塩基体) を用いて、実施例 5 6) -1) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を mp 103-104℃の無色結晶として得た。

- 15  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.20-1.85 (9H, m), 1.42 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz), 1.90-2.10 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.75-2.90 (4H, m), 3.07 (2H, t-like,  $J = 5.2$  Hz), 3.48 (2H, s), 3.53 (2H, s), 3.81 (2H, s), 3.93 (2H, t,  $J = 6.4$  Hz), 4.33 (2H, q,  $J = 7.0$  Hz), 6.54 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 6.66 (1H, dd,  $J = 8.2, 2.6$  Hz), 7.04 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.10-7.30 (4H, m), 7.38 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.69 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz).

元素分析値  $\text{C}_{35}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$  として

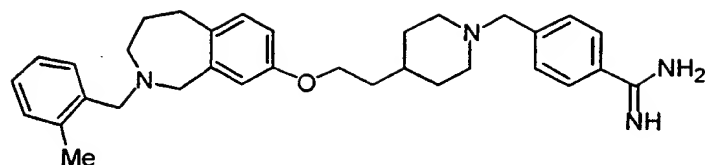
計算値: C, 76.61; H, 8.45; N, 7.29.

実験値: C, 76.72; H, 8.13; N, 7.61.

実施例 8 8)

- 25 4-[[4-[2-[[2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1 H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]エチル]-1-ピペリジニル]メチル]-1-ベンゼンカルボキシイミダミド

201



実施例 8 7) で得たエチル 4-[[4-[2-[[2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1 H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]エチル]-1-ピペリジニル]メチル]-1-ベンゼンカルボキシイミデートとアンモニア (エタノール溶液) を用いて、実施例 5 6) - 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を mp 107-108℃の無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.20-1.80 (9H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.75-2.90 (4H, m), 3.07 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.48 (2H, s), 3.51 (2H, s), 3.60-4.40 (3H, br), 3.81 (2H, s), 3.93 (2H, t, J = 6.2 Hz), 6.54 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.66 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.10-7.30 (4H, m), 7.37 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.0 Hz).

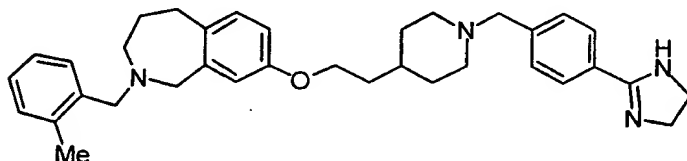
元素分析値 C<sub>33</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O · 0.5H<sub>2</sub>O として

計算値: C, 76.26; H, 8.34; N, 10.78.

実験値: C, 76.39; H, 8.13; N, 10.80.

#### 15 実施例 8 9)

8-[2-[1-[[4-(4,5-ジヒドロ-1 H-2-イミダゾリル)フェニル]メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1 H-2-ベンズアゼピン



20 実施例 8 7) で得たエチル 4-[[4-[2-[[2-[(2-メチルフェニル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1 H-2-ベンズアゼピン-8-イル]オキシ]エチル]-1-ピペリジニル]メチル]-1-ベンゼンカルボキシイミデートとエチレンジアミンを用いて、実施例 5 6) - 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を mp 150-151℃の無色結晶として得た。

25 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.20-1.80 (9H, m), 1.90-2.05 (2H, m), 2.27 (3H, s),

2.80-2.90 (4H, m), 3.07 (2H, t-like,  $J = 5.2$  Hz), 3.48 (2H, s), 3.51 (2H, s), 3.78 (4H, s), 3.81 (2H, s), 3.93 (2H, t,  $J = 6.2$  Hz), 6.54 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 6.66 (1H, dd,  $J = 8.0, 2.6$  Hz), 7.04 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.10-7.30 (4H, m), 7.36 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.52 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz).

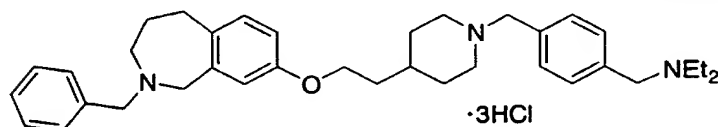
5 元素分析値  $C_{35}H_{44}N_4O$  として

計算値: C, 78.32; H, 8.26; N, 10.44.

実験値: C, 78.30; H, 8.12; N, 10.45.

実施例 9 0

2-(フェニルメチル)-8-[2-[1-[4-(N,N-ジエチルアミノメチル)フェニル]メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 3塩酸塩



15 8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例1)、参考例7)、参考例8)および実施例1)と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , フリー塩基)  $\delta$  1.04 (6H, t,  $J = 7.0$  Hz), 1.20-1.80 (8H, m), 1.85-2.10 (3H, m), 2.51 (4H, q,  $J = 7.0$  Hz), 2.80-2.95 (4H, m), 3.09 (2H, t-like,  $J = 5.2$  Hz), 3.46 (2H, s), 3.53 (2H, s), 3.54 (2H, s), 3.82 (2H, s), 3.92 (2H, t,  $J = 6.4$  Hz), 6.49 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 6.65 (1H, dd,  $J = 8.3, 2.6$  Hz), 7.03 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.20-7.35 (9H, m).

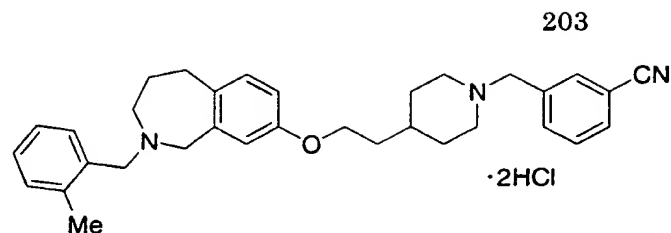
元素分析値  $C_{36}H_{49}N_3O \cdot 3HCl \cdot H_2O$  として

計算値: C, 64.81; H, 8.16; N, 6.30.

25 実験値: C, 64.44; H, 8.48; N, 6.36.

実施例 9 1

2-[(2-メチルフェニル)メチル]-8-[2-[1-[(3-シアノフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2塩酸塩



参考例 1 4) で得た 2-[(2-メチルフェニル)メチル]-8-[2-(4-  
 5 -ピペリジニル)エトキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-2-ベン  
 ズアゼピンを用いて、実施例 1) と同様の操作を行うことにより、表題化合物  
 を無色非晶状粉末として得た

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , フリー塩基)  $\delta$  1.20-1.90 (9H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 2.28 (3H, s),  
 2.75-2.95 (4H, m), 3.07 (2H, t-like,  $J = 5.2$  Hz), 3.49 (4H, s), 3.81 (2H, s), 3.94 (2H, t,  
 10  $J = 6.2$  Hz), 6.54 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 6.67 (1H, dd,  $J = 8.1, 2.6$  Hz), 7.00-7.70 (9H, m).

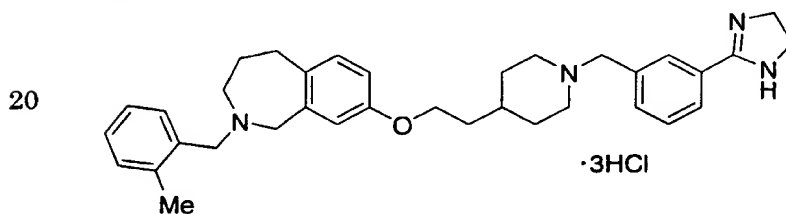
元素分析値  $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 67.80; H, 7.41; N, 7.19.

実験値: C, 67.95; H, 7.57; N, 7.20.

#### 実施例 9 2

15 2-[(2-メチルフェニル)メチル]-8-[2-[1-[[3-(4, 5-  
 -ジヒドロ-1 H-2-イミダゾリル)フェニル]メチル]-4-ピペリジニル]  
 エトキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-2-ベンズアゼピン 3 塩酸  
 塩



実施例 9 1) で得た 2-[(2-メチルフェニル)メチル]-8-[2-[1-  
 -[(3-シアノフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2,  
 25 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-2-ベンズアゼピン 2 塩酸塩を用いて、実施  
 例 5 6) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として  
 得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , フリー塩基)  $\delta$  1.20-1.80 (9H, m), 1.85-2.10 (2H, m), 2.27 (3H, s),  
 2.80-2.90 (4H, m), 3.06 (2H, t-like,  $J = 5.2$  Hz), 3.48 (4H, s), 3.60-4.00 (1H, br), 3.76

(4H, s), 3.80 (2H, s), 3.92 (2H, t,  $J = 6.2$  Hz), 6.53 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 6.65 (1H, dd,  $J = 8.2, 2.6$  Hz), 7.03 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.10–7.45 (6H, m), 7.65 (1H, d,  $J = 7.4$  Hz), 7.73 (1H, s).

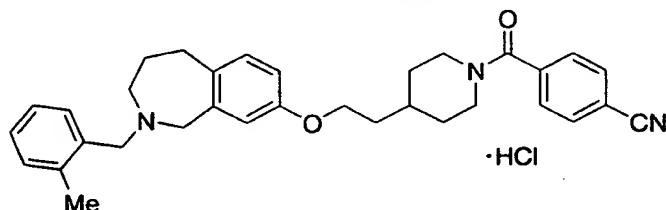
元素分析値  $C_{35}H_{41}N_4O \cdot 3HCl \cdot 1.5H_2O$  として

5 計算値: C, 62.45; H, 7.49; N, 8.32.

実験値: C, 62.25; H, 7.65; N, 7.76.

### 実施例 9 3

2-[(2-メチルフェニル)メチル]-8-[2-[1-(4-シアノベン  
ゾイル)-4-ピペリジニル]エトキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-  
10 1 H-2-ベンズアゼピン 塩酸塩



15 参考例 1 4) で得た 2-[(2-メチルフェニル)メチル]-8-[2-(4-  
-ピペリジニル)エトキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-2-ベン  
ズアゼピンを用いて、実施例 1) と同様の操作を行うことにより、表題化合物  
を無色非晶状粉末として得た

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , フリー塩基)  $\delta$  1.00–1.50 (2H, m), 1.60–2.00 (7H, m), 2.28 (3H, s),  
20 2.70–3.20 (2H, br), 2.80–2.95 (2H, m), 3.07 (2H, t-like,  $J = 5.2$  Hz), 3.49 (2H, s),  
3.50–3.70 (1H, br), 3.81 (2H, s), 3.96 (2H, t,  $J = 6.0$  Hz), 4.60–4.80 (1H, br), 6.54 (1H,  
d,  $J = 2.6$  Hz), 6.66 (1H, dd,  $J = 8.0, 2.6$  Hz), 7.00–7.30 (5H, m), 7.50 (2H, d,  $J = 8.0$   
Hz), 7.71 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz).

元素分析値  $C_{33}H_{37}N_3O_2 \cdot HCl \cdot 0.5H_2O$  として

25 計算値: C, 71.66; H, 7.11; N, 7.60.

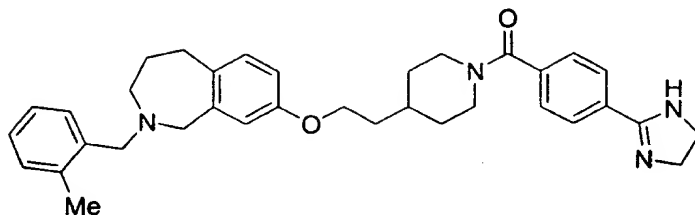
実験値: C, 71.39; H, 7.16; N, 7.61.

### 実施例 9 4

2-[(2-メチルフェニル)メチル]-8-[2-[1-[4-(4, 5-  
ジヒドロ-1 H-2-イミダゾリル)ベンゾイル]-4-ピペリジニル]エトキシ]



－2, 3, 4, 5－テトラヒドロ－1 H-2-ベンズアゼピン



5

実施例 9 3) で得た 2-[(2-メチルフェニル)メチル]-8-[[1-[(4-シアノベンゾイル)-4-ピペリジニル]エトキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-2-ベンズアゼピン 塩酸塩を用いて、実施例 5 6) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を mp 145-146° C の無色結晶として得た。

10

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.00-1.50 (2H, m), 1.60-2.00 (8H, m), 2.28 (3H, s), 2.70-3.20 (2H, br), 2.80-2.95 (2H, m), 3.07 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.49 (2H, s), 3.60-4.00 (5H, br), 3.81 (2H, s), 3.96 (2H, t, J = 6.0 Hz), 4.60-4.80 (1H, br), 6.53 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.66 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 7.05 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.10-7.30 (4H, m), 7.42 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.81 (2H, d, J = 8.0 Hz).

15

元素分析値 C<sub>35</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> として

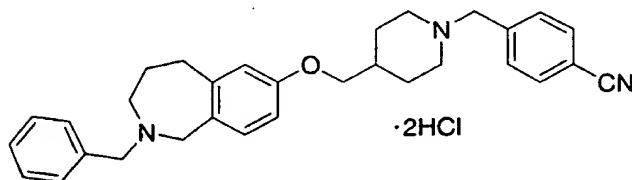
計算値: C, 76.33; H, 7.69; N, 10.17.

実験値: C, 75.97; H, 7.25; N, 10.03.

実施例 9 5

20

2-(フェニルメチル)-7-[[1-[(4-シアノフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]メトキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-2-ベンズアゼピン 2 塩酸塩



25

参考例 4 4) で得た 2-(フェニルメチル)-7-[(4-ピペリジニル)メトキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-2-ベンズアゼピン 2 塩酸塩を用いて、実施例 1) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

- <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, フリー塩基) δ 1.20-1.55 (2H, m), 1.65-1.90 (5H, m), 1.95-2.15 (2H, m), 2.80-2.95 (4H, m), 3.09 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.51 (2H, s), 3.54 (2H, s), 3.79 (2H, d, J = 6.2 Hz), 3.80 (2H, s), 6.59 (1H, dd, J = 8.2, 2.6 Hz), 6.71 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.83 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.20-7.40 (5H, m), 7.45 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.60 (2H, d, J = 8.4 Hz).

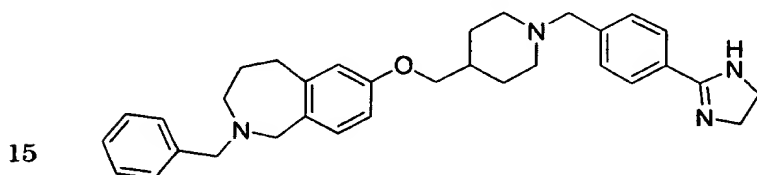
元素分析値 C<sub>31</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O · 2HCl · 1.5H<sub>2</sub>O として

計算値: C, 65.83; H, 7.13; N, 7.43.

実験値: C, 65.90; H, 7.22; N, 7.37.

#### 実施例 9 6

- 2 - (フェニルメチル) - 7 - [ [ 1 - [ [ 4 - (4, 5 - ジヒドロ - 1 H - 2 - イミダゾリル) フェニル] メチル] - 4 - ピペリジニル] メトキシ] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン



実施例 9 5) で得た 2 - (フェニルメチル) - 7 - [ [ 1 - [ (4 - シアノフェニル) メチル] - 4 - ピペリジニル] メトキシ] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン 2 塩酸塩を用いて、実施例 5 6) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を mp 152-154° C の無色結晶として得た。

- <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.30-1.95 (8H, m), 1.95-2.10 (2H, m), 2.80-3.00 (4H, m), 3.11 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.53 (2H, s), 3.56 (2H, s), 3.81 (2H, d, J = 6.2 Hz), 3.83 (6H, s), 6.60 (1H, dd, J = 8.2, 2.6 Hz), 6.73 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.85 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.20-7.35 (5H, m), 7.39 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.75 (2H, d, J = 8.0 Hz).

元素分析値 C<sub>33</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O として

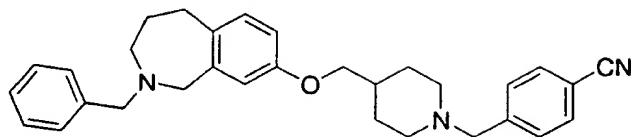
- 計算値: C, 77.92; H, 7.93; N, 11.01.

実験値: C, 77.42; H, 7.93; N, 10.93.

#### 実施例 9 7

2 - (フェニルメチル) - 8 - [ [ 1 - [ (4 - シアノフェニル) メチル] - 4 - ピペリジニル] メトキシ] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベ

## ンズアゼピン 2 塩酸塩



- 5 参考例 4 6) で得た 2-(フェニルメチル)-8-[[4-(4-ピペリジニル)メトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2 塩酸塩を用いて、実施例 1) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を mp 105-107° C の無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.20-1.55 (2H, m), 1.60-1.90 (5H, m), 1.95-2.15 (2H, m), 2.80-2.95 (4H, m), 3.09 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.54 (4H, s), 3.74 (2H, d, J = 6.0 Hz), 3.83 (2H, s), 6.50 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.66 (1H, dd, J = 8.2, 2.6 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.20-7.35 (5H, m), 7.45 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.61 (2H, d, J = 8.2 Hz).

元素分析値 C<sub>31</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O · 2HCl · 1.5H<sub>2</sub>O として

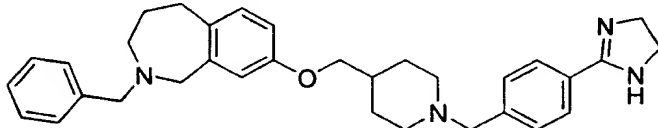
計算値: C, 65.83; H, 7.13; N, 7.43.

15 実験値: C, 65.90; H, 7.22; N, 7.37.

## 実施例 9 8

2-(フェニルメチル)-8-[[1-[[4-(4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル)フェニル]メチル]-4-ピペリジニル]メトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

20



- 25 実施例 9 7) で得た 2-(フェニルメチル)-8-[[1-[(4-シアノフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]メトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2 塩酸塩を用いて、実施例 5 6) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を mp 137-139° C の無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.25-1.50 (2H, m), 1.60-2.10 (8H, m), 2.80-3.00 (4H, m), 3.09 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.40-4.20 (4H, br), 3.53 (4H, s), 3.73 (2H, d, J = 5.8 Hz), 3.82 (2H, s), 6.50 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.65 (1H, dd, J = 8.2, 2.6 Hz), 7.03 (1H, d, J = 8.2

Hz), 7.20-7.35 (5H, m), 7.37 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.73 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz).

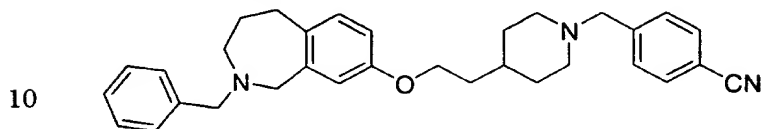
元素分析値  $C_{33}H_{40}N_4O$  として

計算値: C, 77.92; H, 7.93; N, 11.01.

実験値: C, 77.87; H, 7.91; N, 10.85.

# 5 実施例 99

2-(フェニルメチル)-8-[2-[1-[(4-シアノフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン



8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例1)、参考例7)、参考例8)および実施例1)と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を mp 83-85°C の無色結晶として得た。

15  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  1.20-1.85 (9H, m), 1.90-2.05 (2H, m), 2.75-2.90 (4H, m), 3.09 (2H, t-like,  $J = 5.2$  Hz), 3.51 (2H, s), 3.53 (2H, s), 3.82 (2H, s), 3.93 (2H, t,  $J = 6.4$  Hz), 6.50 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 6.66 (1H, dd,  $J = 8.0, 2.6$  Hz), 7.04 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.15-7.35 (5H, m), 7.44 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.59 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz).

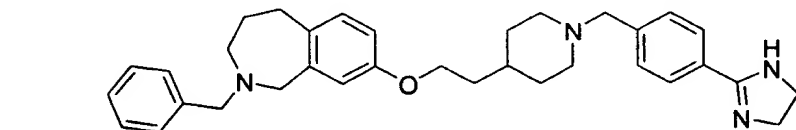
元素分析値  $C_{32}H_{37}N_3O$  として

20 計算値: C, 80.13; H, 7.78; N, 8.76.

実験値: C, 79.93; H, 7.95; N, 8.91.

# 実施例 100

2-(フェニルメチル)-8-[2-[1-[[4-(4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリル)フェニル]メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン



実施例99)で得た2-(フェニルメチル)-8-[2-[1-[(4-シ

アノフェニル)メチル] - 4 - ピペリジニル] エトキシ] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピンを用いて、実施例 5 6) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を mp 151-153° C の無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.20–2.10 (12H, m), 2.80–2.90 (4H, m), 3.09 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.50 (2H, s), 3.53 (2H, s), 3.60–4.00 (4H, br), 3.82 (2H, s), 3.92 (2H, t, J = 6.4 Hz), 6.50 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.66 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 7.03 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.20–7.50 (5H, m), 7.35 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.72 (2H, d, J = 8.4 Hz).

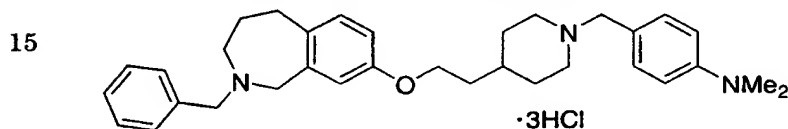
元素分析値  $C_{34}H_{42}N_4O$  として

計算値： C, 78.12; H, 8.10; N, 10.72.

10 実験値 : C, 77.64; H, 8.02; N, 10.49.

## 实施例 101

2-（フェニルメチル）-8-[2-[1-[(4-ジメチルアミノフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 3塩酸塩



8-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-2-ベンズアゼピンを用いて、参考例 1)、参考例 7)、参考例 8) および実施例 1) と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, フリー塩基) δ 1.20-1.80 (9H, m), 1.85-2.05 (2H, m), 2.80-2.90 (4H, m), 2.93 (6H, s), 3.10 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.43 (2H, s), 3.53 (2H, s), 3.83 (2H, s), 3.91 (2H, t, J = 6.4 Hz), 6.49 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.60-6.75 (2H, m), 7.03 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.10-7.35 (8H, m).

25 元素分析値  $C_{33}H_{13}N_3O \cdot 3HCl$  として

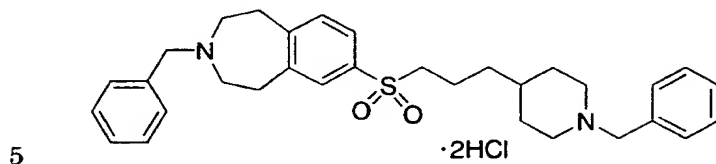
計算値： C, 62.50; H, 7.79; N, 6.63.

実験値： C, 62.20; H, 7.97; N, 6.34.

### 实施例 102

3-(フェニルメチル)-7-[ [3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペ

リジニル] プロピル] スルホニル] - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-3-  
-ベンズアゼピン 2 塩酸塩



参考例 5 2) で得た 3-(フェニルメチル)-7-[[3-(4-ピペリジニル)プロピル]スルホニル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-3-ベンズアゼピンを用いて、実施例 1) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色結晶として得た。

- 10 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, フリー塩基) δ 1.05-1.35 (5H, m), 1.45-2.40 (6H, m), 2.55-2.70 (4H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 2.95-3.10 (6H, m), 3.47 (2H, s), 3.63 (2H, s), 7.20-7.40 (11H, m), 7.55-7.65 (2H, m).

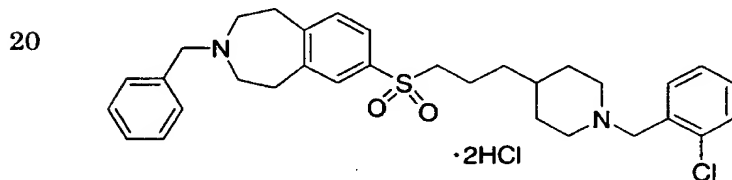
元素分析値 C<sub>32</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S · 2HCl · 0.5H<sub>2</sub>O として

計算値: C, 64.20; H, 7.24; N, 4.68.

- 15 実験値: C, 64.07; H, 7.01; N, 4.78.

#### 実施例 103

7-[[3-[1-[(2-クロロフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]プロピル]スルホニル]-3-(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-3-ベンズアゼピン 2 塩酸塩



参考例 5 2) で得た 3-(フェニルメチル)-7-[[3-(4-ピペリジニル)プロピル]スルホニル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-3-ベンズアゼピンを用いて、実施例 1) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色結晶として得た。

- 25 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, フリー塩基) δ 1.05-1.40 (5H, m), 1.45-2.20 (6H, m), 2.55-2.75 (4H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 2.95-3.20 (6H, m), 3.58 (2H, s), 3.63 (2H, s), 7.15-7.70 (12H, m).

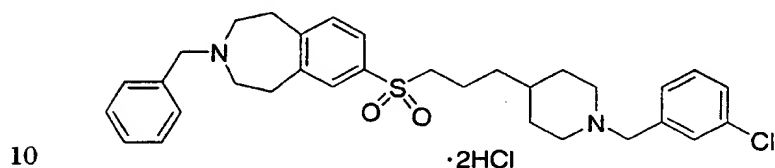
元素分析値  $C_{32}H_{39}N_2O_2S \cdot 2HCl \cdot H_2O$  として

計算値: C, 59.86; H, 6.75; N, 4.36.

実験値: C, 59.93; H, 6.76; N, 4.37.

#### 実施例 104

- 5 7-[[3-[1-[(3-クロロフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]プロピル]スルホニル]-3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン 2塩酸塩



参考例52)で得た3-(フェニルメチル)-7-[[3-(4-ピペリジニル)プロピル]スルホニル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピンを用いて、実施例1)と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色結晶として得た。

- 15  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , フリー塩基)  $\delta$  1.05-1.40 (5H, m), 1.45-2.00 (6H, m), 2.55-2.75 (4H, m), 2.75-2.90 (2H, m), 2.95-3.15 (6H, m), 3.43 (2H, s), 3.63 (2H, s), 7.10-7.40 (10H, m), 7.55-7.65 (2H, m).

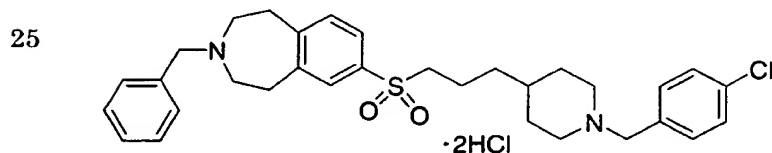
元素分析値  $C_{32}H_{39}N_2O_2S \cdot 2HCl \cdot H_2O$  として

計算値: C, 59.86; H, 6.75; N, 4.36.

- 20 実験値: C, 60.12; H, 6.69; N, 4.23.

#### 実施例 105

7-[[3-[1-[(4-クロロフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]プロピル]スルホニル]-3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン 2塩酸塩



参考例52)で得た3-(フェニルメチル)-7-[[3-(4-ピペリジニル)プロピル]スルホニル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベ

ンズアゼピンを用いて、実施例 1) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , フリー塩基)  $\delta$  1.05-1.40 (5H, m), 1.45-2.00 (6H, m), 2.55-2.75 (4H, m), 2.75-2.90 (2H, m), 2.95-3.10 (6H, m), 3.43 (2H, s), 3.63 (2H, s), 7.10-7.40 (10H, m), 7.55-7.65 (2H, m).

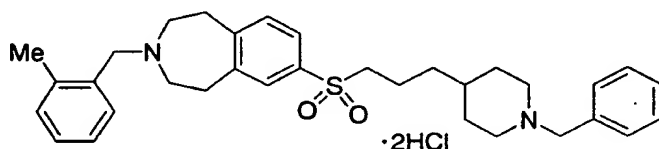
元素分析値  $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 60.71; H, 6.69; N, 4.42.

実験値: C, 60.74; H, 6.59; N, 4.67.

#### 実施例 106

3-[(2-メチルフェニル)メチル]-7-[[3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]プロピル]スルホニル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン



参考例 53) で得た 3-[(2-メチルフェニル)メチル]-7-[[3-(4-ピペリジニル)プロピル]スルホニル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピンを用いて、実施例 1) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , フリー塩基)  $\delta$  1.05-1.35 (5H, m), 1.45-2.00 (6H, m), 2.39 (3H, s), 2.55-2.70 (4H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 2.95-3.10 (6H, m), 3.47 (2H, s), 3.54 (2H, s), 7.15-7.35 (10H, m), 7.55-7.65 (2H, m).

元素分析値  $\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$  として

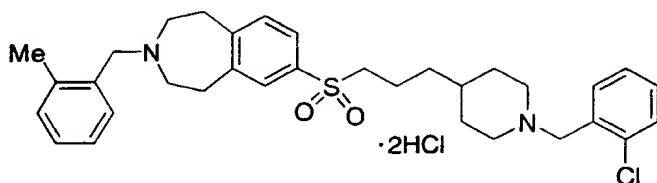
計算値: C, 64.69; H, 7.40; N, 4.57.

実験値: C, 64.42; H, 7.28; N, 4.33.

#### 実施例 107

7-[[3-[1-[(2-クロロフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]プロピル]スルホニル]-3-[(2-メチルフェニル)メチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン 2塩酸塩





参考例 5 3) で得た 3-[(2-メチルフェニル)メチル]-7-[[3-(4-ピペリジニル)プロピル]スルホニル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-3-ベンズアゼピンを用いて、実施例 1) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, フリー塩基) δ 1.05-1.40 (5H, m), 1.50-2.10 (6H, m), 2.39 (3H, s), 2.55-2.70 (4H, m), 2.80-3.10 (8H, m), 3.54 (2H, s), 3.58 (2H, s), 7.10-7.40 (8H, m), 7.40-7.50 (1H, m), 7.55-7.65 (2H, m).

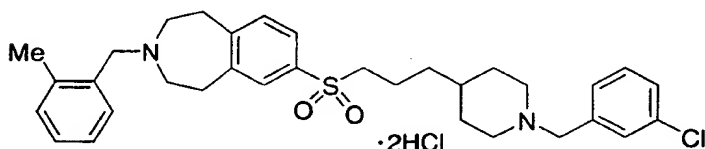
元素分析値 C<sub>33</sub>H<sub>41</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S · 2HCl · 3H<sub>2</sub>O として

計算値: C, 60.04; H, 7.48; N, 4.24.

実験値: C, 60.34; H, 7.38; N, 4.27.

#### 実施例 108

7-[[3-[1-[(3-クロロフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]プロピル]スルホニル]-3-[(2-メチルフェニル)メチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-3-ベンズアゼピン 2 塩酸塩



参考例 5 3) で得た 3-[(2-メチルフェニル)メチル]-7-[[3-(4-ピペリジニル)プロピル]スルホニル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-3-ベンズアゼピンを用いて、実施例 1) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, フリー塩基) δ 1.05-1.40 (5H, m), 1.50-2.00 (6H, m), 2.39 (3H, s), 2.55-2.70 (4H, m), 2.70-2.90 (2H, m), 2.90-3.10 (6H, m), 3.43 (2H, s), 3.54 (2H, s), 7.10-7.35 (9H, m), 7.55-7.65 (2H, m).

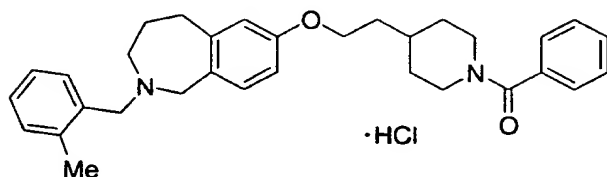
元素分析値 C<sub>33</sub>H<sub>41</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S · 2HCl · H<sub>2</sub>O として

計算値: C, 60.41; H, 6.91; N, 4.27.

実験値：C, 60.65; H, 6.79; N, 4.41.

実施例 109

- 7- [2- (1-ベンゾイル-4-ピペリジニル) エトキシ] -2- [(2-メチルフェニル) メチル] -1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-2-ベンズアゼピン-1-オン



- 10 参考例 8) で得た 2- [(2-メチルフェニル) メチル] -7- [2- (4-ピペリジニル) エトキシ] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-2-ベンズアゼピンを用いて、実施例 1) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

- <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, フリー塩基) δ 1.05-1.50 (2H, m), 1.65-2.00 (7H, m), 2.28 (3H, s), 2.70-3.20 (2H, br), 2.80-2.90 (2H, m), 3.06 (2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.46 (2H, s), 3.60-3.60 (1H, br), 3.79 (2H, s), 4.00 (2H, t, J = 6.2 Hz), 4.60-4.85 (1H, br), 6.60 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 6.71 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.88 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.10-7.50 (9H, m).

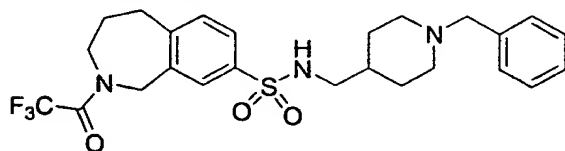
元素分析値 C<sub>32</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> · HCl · 0.5H<sub>2</sub>O として

- 20 計算値：C, 72.77; H, 7.63; N, 5.30.

実験値：C, 72.30; H, 7.39; N, 5.40.

実施例 110

- N- [[1- (フェニルメチル) -4-ピペリジニル] メチル] -2- (トリフルオロアセチル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-2-ベンズアゼピン-8-スルホンアミド



2- (トリフルオロアセチル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-2-

ベンズアゼピン-8-スルホニルクロリドを用いて、実施例46)と同様の操作を行うことにより、表題化合物を mp 131-132°C の無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.20-2.20 (9H, m), 2.70-3.00 (4H, m), 3.10-3.15 (2H, m), 3.57 (2H, s), 3.80-4.00 (2H, m), 4.65 and 4.74 (2H, s and s), 4.80-4.95 (1H, br), 7.25-7.40 (6H, m), 7.72 (1H, dd, J = 8.0, 1.8Hz), 7.87 (1H, d, J = 1.8Hz).

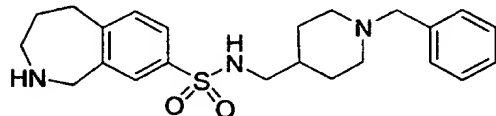
元素分析値 C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S · 0.5H<sub>2</sub>O として

計算値: C, 57.90; H, 6.03; N, 8.10.

実験値: C, 57.52; H, 5.79; N, 8.39.

#### 実施例 111

10 N-[[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-スルホンアミド



15 実施例110)で得たN-[[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]メチル]-2-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-スルホンアミドを用いて、参考例21)と同様の操作を行うことにより、表題化合物を mp 160-162°C の無色結晶として得た。

20 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.10-2.00 (10H, m), 2.75-2.95 (4H, m), 2.95-3.01 (2H, m), 3.24 (2H, t-like, J = 5.2Hz), 3.49 (2H, s), 3.99 (2H, s), 4.40-4.65 (1H, br), 7.20-7.35 (7H, m), 7.55-7.65 (1H, m).

元素分析値 C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S · 0.5H<sub>2</sub>O として

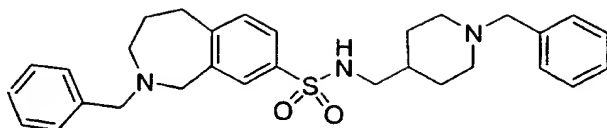
計算値: C, 65.37; H, 7.63; N, 9.94.

実験値: C, 64.93; H, 7.34; N, 10.02.

#### 25 実施例 112

N-[[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]メチル]-2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-スルホンアミド

216



実施例 1 1 1) で得た N-[[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]  
5 メチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-2-ベンズアゼピン-8-ス  
ルホンアミドを用いて、実施例 1) と同様の操作を行うことにより、表題化合  
物を mp 122-123° C の無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.10-2.00 (9H, m), 2.75-2.90 (4H, m), 2.95-3.01 (2H, m), 3.12  
(2H, t-like, J = 5.2Hz), 3.46 (2H, s), 3.53 (2H, s), 3.89 (2H, s), 4.40 (1H, t, J = 6.4Hz),  
10 7.20-7.35 (11H, m), 7.39 (1H, d, J = 1.8Hz), 7.63 (1H, dd, J = 8.0, 1.8Hz).

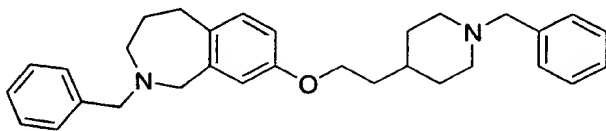
元素分析値 C<sub>30</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S · 0.5H<sub>2</sub>O として

計算値: C, 70.28; H, 7.47; N, 8.20.

実験値: C, 70.31; H, 7.19; N, 8.27.

#### 実施例 1 1 3

15 2-(フェニルメチル)-8-[[2-[1-(フェニルメチル)-4-ピペ  
リジニル]エチル]オキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-2-ベン  
ズアゼピン



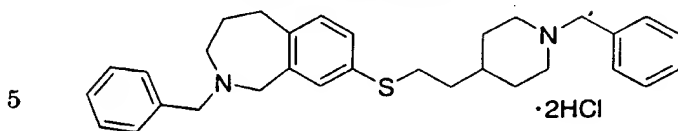
20

参考例 5 5) で得た 2-(フェニルメチル)-8-[[2-(4-ピペリジ  
ニル)エチル]オキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-2-ベンズア  
ゼピンを用いて、実施例 1) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無  
色油状物として得た。

25 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.20-1.80 (9H, m), 1.85-2.10 (2H, m), 2.80-2.95 (4H, m), 3.09  
(2H, t-like, J = 5.2 Hz), 3.48 (2H, s), 3.12 (2H, s), 3.82 (2H, s), 3.92 (2H, t, J = 6.4  
Hz), 6.49 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.65 (1H, dd, J = 8.0, 2.6 Hz), 7.03 (1H, d, J = 8.0Hz),  
7.20-7.40 (10H, m).

#### 実施例 1 1 4

2-（フェニルメチル）-8-[[2-[1-（フェニルメチル）-4-ピペリジニル]エチル]スルファニル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2塩酸塩



参考例 60) で得た 2-（フェニルメチル）-8-[[2-（4-ピペリジニル）エチル]スルファニル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、実施例 1) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, フリー塩基) δ 1.15-1.80 (9H, m), 1.80-2.00 (2H, m), 2.80-2.95 (6H, m), 3.11 (2H, t-like, J = 5.2Hz), 3.48 (2H, s), 3.52 (2H, s), 3.82 (2H, s), 6.88 (1H, d, J = 1.6Hz), 7.05 (1H, d, J = 7.6Hz), 7.12 (1H, dd, J = 7.8, 2.0Hz), 7.20-7.40 (10H, m).

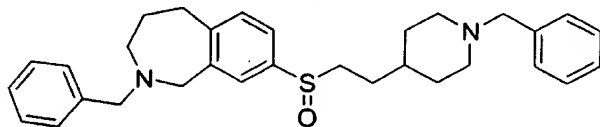
15 元素分析値 C<sub>31</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>S · 2HCl · H<sub>2</sub>O として

計算値: C, 66.29; H, 7.54; N, 4.99.

実験値: C, 66.51; H, 7.67; N, 4.88.

#### 実施例 115

2-（フェニルメチル）-8-[[2-[1-（フェニルメチル）-4-ピペリジニル]エチル]スルフィニル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン 2塩酸塩



25 参考例 64) で得た 2-（フェニルメチル）-8-[[2-（4-ピペリジニル）エチル]スルフィニル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、実施例 1) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, フリー塩基) δ 1.15-2.00 (13H, m), 2.75-2.90 (4H, m), 3.11 (2H,

t-like,  $J = 5.4\text{Hz}$ ), 3.40–3.55 (4H, m), 3.82 (2H, s), 6.88 (1H, d,  $J = 1.8\text{Hz}$ ), 7.00–7.40 (12H, m).

元素分析値  $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{OS} \cdot 2\text{HCl} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$  として

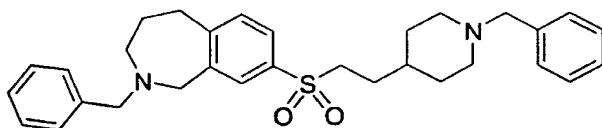
計算値: C, 63.47; H, 7.39; N, 4.78.

5 実験値: C, 63.51; H, 7.25; N, 4.59.

#### 実施例 116

2-(フェニルメチル)-8-[[2-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]エチル]スルホニル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン

10



15

参考例 68) で得た 2-(フェニルメチル)-8-[[2-(4-ピペリジニル)エチル]スルフィニル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピンを用いて、実施例 1) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を mp 128–129°C の無色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.10–2.00 (11H, m), 2.80–2.90 (2H, m), 2.95–3.10 (4H, m), 3.14 (2H, t-like,  $J = 5.4\text{Hz}$ ), 3.46 (2H, s), 3.53 (2H, s), 3.91 (2H, s), 7.15–7.40 (11H, m), 7.43 (1H, d,  $J = 2.0\text{Hz}$ ), 7.68 (1H, dd,  $J = 8.0, 2.0\text{Hz}$ ).

20

元素分析値  $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$  として

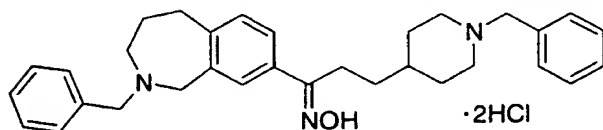
計算値: C, 74.06; H, 7.62; N, 5.57.

実験値: C, 73.53; H, 7.52; N, 5.50.

#### 実施例 117

1-[2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-プロパノン オキシム 2 塩酸塩

25



1 - [2 - (フェニルメチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 8 - イル] - 3 - [1 - (フェニルメチル) - 4 - ピペリジニル] - 1 - プロパノンを用いて、実施例 5 2) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

- 5  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , フリー塩基)  $\delta$  1.20-2.30 (11H, m), 2.40-3.20 (8H, m), 3.54 (2H, s), 3.68 (2H, s), 3.92 (2H, s), 7.00-7.50 (13H, m).

元素分析値  $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$  として

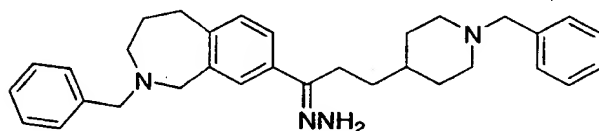
計算値: C, 66.08; H, 7.63; N, 7.22.

実験値: C, 66.17; H, 7.53; N, 7.08.

#### 10 実施例 118

1 - [2 - (フェニルメチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 8 - イル] - 3 - [1 - (フェニルメチル) - 4 - ピペリジニル] - 1 - プロパノン ヒドラゾン

15



1 - [2 - (フェニルメチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 8 - イル] - 3 - [1 - (フェニルメチル) - 4 - ピペリジニル] - 1 - プロパノンを用いて、実施例 5 3) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を mp 142-143° C の無色結晶として得た。

- 20  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.20-2.05 (11H, m), 2.45-2.65 (2H, m), 2.85-2.95 (4H, m), 3.10 (2H, t-like,  $J = 5.2\text{Hz}$ ), 3.49 (2H, s), 3.53 (2H, s), 3.90 (2H, s), 5.32 (2H, s), 7.12 (1H, d,  $J = 8.0\text{Hz}$ ), 7.20-7.35 (11H, m), 7.42 (1H, dd,  $J = 8.0, 2.0\text{Hz}$ ).

- 25 元素分析値  $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{N}_4$  として

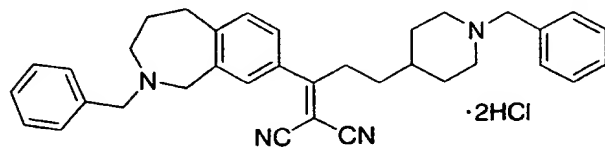
計算値: C, 79.96; H, 8.39; N, 11.66.

実験値: C, 79.28; H, 8.50; N, 11.26.

#### 実施例 119

2 - [1 - [2 - (フェニルメチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H -

2-ベンズアゼピン-8-イル]-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-プロピリデン] マロノニトリル 2 塩酸塩



5

1-[2-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル]-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-プロパノンを用いて、実施例54)と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

- 10 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, フリー塩基) δ 1.15-2.00 (11H, m), 2.80-3.00 (6H, m), 3.13 (2H, t-like, J = 5.2Hz), 3.47 (2H, s), 3.54 (2H, s), 3.88 (2H, s), 6.97 (1H, s), 7.20-7.40 (12H, m).

元素分析値 C<sub>35</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O · 2HCl · 1.0H<sub>2</sub>O として

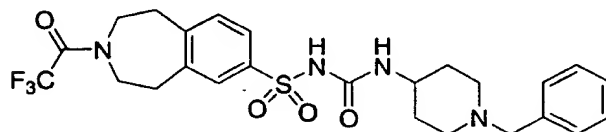
計算値: C, 69.41; H, 6.99; N, 9.25.

- 15 実験値: C, 69.10; H, 6.93; N, 8.94.

#### 実施例 120

7-[[[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]アミノ]カルボニル]アミノ]スルホニル]-3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン

20



- シアン酸カリウム (400mg, 4.93mmol)、およびピリジン (590ml, 7.29mmol)を、3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-スルホニルクロリド (1.00g, 2.93mmol) のアセトニトリル溶液 (8ml)に室温で加えた。混合物を3時間攪拌した後、1-(フェニルメチル)-4-アミノピペリジン (552ml, 2.93mmol) を加え、さらに0.5時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、残渣を酢酸エチル-水に溶かし、酢酸エチルで3回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶

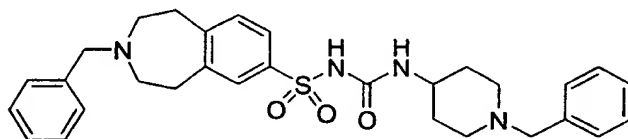


媒を減圧下留去した。得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル：メタノール = 4：1）により精製して、表題化合物（558mg）を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.20-1.50 (2H, m), 1.60-1.75 (2H, m), 1.90-2.15 (2H, m),  
5 2.60-2.75 (2H, m), 2.95-3.15 (4H, m), 3.20-3.50 (2H, br), 3.46 (2H, s), 3.60-3.80 (4H, m), 6.30-6.50 (1H, br), 7.20-7.40 (6H, m), 7.60-7.70 (2H, m).

#### 実施例 1 2 1

3-（フェニルメチル）-7-[[[[[1-（フェニルメチル）-4-ピペリジニル] アミノ] カルボニル] アミノ] スルホニル]-2, 3, 4, 5-テ  
10 トラヒドロ-1 H-3-ベンズアゼピン



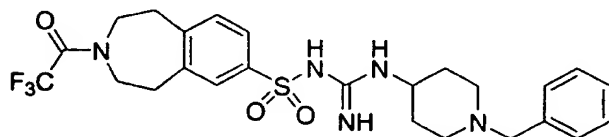
実施例 1 2 0)で得た 7-[[[[[1-（フェニルメチル）-4-ピペリジニル] アミノ] カルボニル] アミノ] スルホニル]-3-（トリフルオロアセチル）-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-3-ベンズアゼピンを用いて、  
15 参考例 2 1) および実施例 1) と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.20-3.00 (17H, m), 3.40-3.70 (4H, m), 4.8-5.6 (1H, br), 6.20-  
20 6.60 (1H, br), 7.00-7.40 (11H, m), 7.50-7.70 (2H, m).

MS: (FAB) m/z 533 (M+H).

#### 実施例 1 2 2

7-[[[[[1-（フェニルメチル）-4-ピペリジニル] アミノ]（イミノ）メチル] アミノ] スルホニル]-3-（トリフルオロアセチル）-2, 3,  
25 4, 5-テトラヒドロ-1 H-3-ベンズアゼピン



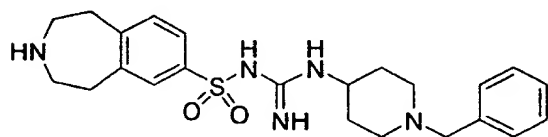
3-（トリフルオロアセチル）-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-3-

ベンズアゼピン-7-スルホニルクロリド (1.22g, 3.57mmol) の THF 溶液(50ml) に、参考例 6 9) で得た N- [1- (フェニルメチル) -4-ピペリジニル] グアニジン (830mg, 3.57mmol) およびトリエチルアミン(600ml, 4.30mmol) を加え、  
 5 室温で 24 時間攪拌し、さらに 3 時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去した後、  
 残査を酢酸エチル-水に溶解し、酢酸エチルで 2 回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル) により精製して、表題化合物 (962mg) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.35-1.60 (2H, m), 1.70-2.20 (8H, m), 2.60-2.85 (2H, m), 2.90-  
 10 3.05 (2H, m), 3.47 (2H, s), 3.50-3.90 (3H, m), 5.90-6.10 (1H, br), 7.15-7.40 (7H, m),  
 7.60-7.70 (1H, m), 9.35 (1H, d, J = 7.8 Hz), 9.50-9.65 (1H, br).

#### 実施例 1 2 3

7- [ [ [ [ [1- (フェニルメチル) -4-ピペリジニル] アミノ] (イミノ) メチル] アミノ] スルホニル] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-3  
 15 -ベンズアゼピン



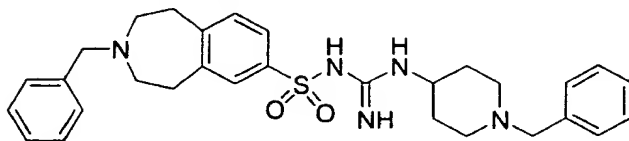
実施例 1 2 2) で得た 7- [ [ [ [ [1- (フェニルメチル) -4-ピペリ  
 20 ジニル] アミノ] (イミノ) メチル] アミノ] スルホニル] -3- (トリフル  
 オロアセチル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-3-ベンズアゼピンを  
 用いて、参考例 2 1) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶  
 状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.40-2.25 (9H, m), 2.60-3.00 (8H, m), 3.40-3.65 (1H, br), 3.46  
 25 (2H, s), 3.47-3.90 (1H, br), 6.10-6.70 (1H, br), 7.10-7.40 (7H, m), 7.60-7.70 (1H, m),  
 9.30-9.40 (1H, br).

#### 実施例 1 2 4

3- (フェニルメチル) -7- [ [ [ [ [1- (フェニルメチル) -4-ピペ  
 リジニル] アミノ] (イミノ) メチル] アミノ] スルホニル] -2, 3, 4,

## 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン

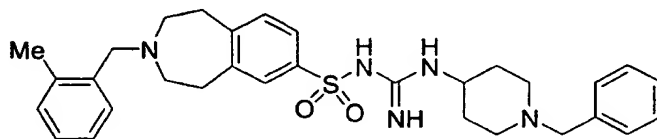


5 実施例123)で得た7-[[[[[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]アミノ](イミノ)メチル]アミノ]スルホニル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピンを用いて、実施例1)と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.35-1.60 (2H, m), 1.70-2.20 (6H, m), 2.50-3.00 (7H, m), 3.40-3.60 (1H, br), 3.47 (2H, s), 3.60 (2H, s), 3.75-3.95 (1H, br), 5.90-6.30 (1H, br), 7.05-7.40 (11H, m), 7.55-7.70 (2H, m), 9.25-9.40 (1H, br), 9.50-9.65 (1H, br).

## 実施例125

3-[(2-メチルフェニル)メチル]-7-[[[[[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]アミノ](イミノ)メチル]アミノ]スルホニル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン



20 実施例123)で得た7-[[[[[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]アミノ](イミノ)メチル]アミノ]スルホニル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピンを用いて、実施例1)と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.35-1.65 (2H, m), 1.70-2.25 (6H, m), 2.38 (3H, s), 2.50-2.95 (7H, m), 3.40-3.60 (5H, m), 3.70-3.95 (1H, br), 6.00-6.35 (1H, br), 7.05-7.35 (10H, m), 7.55-7.70 (2H, m), 9.25-9.40 (1H, br), 9.50-9.65 (1H, br).

実験例1 マウス由来前脂肪細胞株(3T3-L1)を用いた脂肪細胞内でのcAMP濃度上昇作用の測定

化合物(I)の脂肪細胞内でのcAMP濃度上昇作用をマウス由来前脂肪細胞株(3T3-L1)を用いて検討した。すなわち、3T3-L1細胞を96ウ

- エルマイクロタイタープレートに播種し（10,000細胞/ウェル）、コンフルエントになるまで5～6日間培養した。コンフルエントに達してから72時間培養した後に、上記化合物（I）（ $10^{-6}\text{M}$ 、 $10^{-7}\text{M}$ 、 $10^{-8}\text{M}$ 、および $10^{-9}\text{M}$ ）を添加し、37℃にて40分間静置した（100μl/ウェル）。細胞を4℃のリン酸緩衝液で3回洗浄後、0.1N塩酸を加え、95℃にて10分間煮沸した。
- 5 各ウェルから25μlを採取し、サイクリックエーエムピー・エンザイム・イムノアッセイ・キット（ケイマンケミカルカンパニー社製、USA）付属のアッセイ緩衝液75μlに溶解し、そのうちの50μlをサンプルとして上記キットを用いて定量した。すなわち、抗ウサギIgGマウス抗体固相化96ウェルマイクロタイタープレートに、上記のサンプル（50μl）、上記キット付属のサイクリックエーエムピー・トレーサー（50μl）および上記キット付属のサイクリックエーエムピー・ウサギ抗体（50μl）を添加し、室温にて18時間静置した。各ウェルを吸引した後、洗浄液で4回洗浄（400μl/ウェル）した。次に、各ウェルにキット付属の発色試薬を200μl添加し、室温で振盪しながら60分間インキュベートした。反応終了後、波長405nmで吸光度を測定することによりcAMP量を定量した。
- 10
- 15

- 被検化合物を $10^{-6}\text{M}$ 、 $10^{-7}\text{M}$ 、 $10^{-8}\text{M}$ 、および $10^{-9}\text{M}$ 添加したときの、各濃度におけるcAMP量を〔表1〕に示す。数値は4回の実験の平均値である。また、コントロール実験（被検化合物無添加）におけるcAMP濃度値に対する有意差検定を公知のANOVA法で行った。
- 20

(\* $p < 0.05$  vs control)

〔表1〕

脂肪細胞内cAMP濃度（pmol/ml）

25	化合物番号		化合物濃度			
	(実施例番号)	$10^{-6}\text{M}$	$10^{-7}\text{M}$	$10^{-8}\text{M}$	$10^{-9}\text{M}$	コントロール
	6	46.7*	16.9*	13.7*	8.2*	2.7
	7	27.8*	5.5*	2.7*	1.8	1.0
	8	43.0*	11.1*	9.1	8.5	5.6
	12	260.5*	45.0*	8.7*	3.9	1.5

[表1]より、化合物(I)またはその塩は、優れた脂肪細胞内cAMP濃度の上昇作用を有することが分かる。

脂肪細胞内cAMP濃度が上昇すれば、熱産生が増加するため(最新医学、第52巻、第6号、1093-1100頁、1997年)、化合物(I)またはその塩は、優れた熱産生促進作用を有すると言える。

#### 製剤例1

(1) 7-[2-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]エトキシ]-3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン 2塩酸塩(実施例6の化合物)

10	1 g
(2) 乳糖	197 g
(3) トウモロコシ澱粉	50 g
(4) ステアリン酸マグネシウム	2 g

1gの上記(1), 197gの上記(2)および20gのトウモロコシ澱粉を混和し、15gのトウモロコシ澱粉と25mlの水から作ったペーストとともに顆粒化し、これに15gのトウモロコシ澱粉と2gの上記(4)を加え、混合物を圧縮錠剤機で圧縮して、錠剤1錠当たり上記(1)を0.5mg含有する直径3mmの錠剤2000個を製造した。

#### 製剤例2

(1) 7-[2-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]エトキシ]-3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン 2塩酸塩(実施例6の化合物)

	2 g
(2) 乳糖	197 g
25 (3) トウモロコシ澱粉	50 g
(4) ステアリン酸マグネシウム	2 g

2gの上記(1), 197gの上記(2)および20gのトウモロコシ澱粉を混和し、15gのトウモロコシ澱粉と25mlの水から作ったペーストとともに顆粒化し、これに15gのトウモロコシ澱粉と2gの上記(4)を加え、

混合物を圧縮錠剤機で圧縮して、錠剤1錠当たり上記(1)を1.0mg含有する直径3mmの錠剤2000個を製造した。

### 製剤例3

- (1) 7-[2-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]エトキシ]  
5 -3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベン  
ズアゼピン 2塩酸塩(実施例番号6の化合物)

25g

- (2) 乳糖 80g

- (3) トウモロコシ澱粉 42g

- 10 (4) タルク粉末 3g

- (5) ステアリン酸マグネシウム 0.5g

- 25gの上記(1)、80gの上記(2)および21gのトウモロコシ澱粉  
を混和し、10gのトウモロコシ澱粉と9mlの水から作ったペーストとともに  
15 顆粒化し、これに11gのトウモロコシ澱粉と3gの上記(4)および0.  
5gの上記(5)を加え、混合物を圧縮錠剤機で圧縮して、錠剤1錠当たり上  
記(1)を25mg含有する直径3mmの錠剤1000個を製造した。

### 製剤例4

- (1) 7-[2-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]エトキシ]  
-3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベン  
20 ズアゼピン 2塩酸塩(実施例番号6の化合物)

5.0mg

- (2) 乳糖 60.0mg

- (3) トウモロコシ澱粉 35.0mg

- (4) ゼラチン 3.0mg

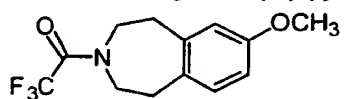
- 25 (5) ステアリン酸マグネシウム 2.0mg

5.0mgの上記(1)、60mgの上記(2)および35mgの上記(3)  
の混合物を10%ゼラチン水溶液0.03ml(ゼラチンとして3.0mg)  
を用い、1mmメッシュの篩を通して顆粒化した後、40℃で乾燥した後、再  
び篩過した。得られた顆粒を2.0mgの上記(5)と混合し、圧縮した。得

られた中心錠を蔗糖、二酸化チタン、タルクおよびアラビアゴムの水懸液による糖衣でコーティングした。コーティングが施された錠剤をミツロウで艶出してコート錠を得た。

# 5 参考例 1 A

7-メトキシ-3-(トリフルオロアセチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン



1) 8-メトキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-2-オン (9.0 g, 47.5 mmol) のエタノール溶液 (200 ml) を、5% Pd/C を触媒として、室温で接触水素添加反応を行い、8-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-2-オン (8.3 g) を、mp 162-163°C の無色針状晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 3.06 (2H, t, J=6.2 Hz), 3.49-3.60 (2H, m), 3.78 (3H, s), 3.81 (2H, s), 6.0 (1H, br, NH), 6.69 (1H, d, J=2.6 Hz), 6.76 (1H, dd, J=2.6, 8.4 Hz), 7.04 (1H, d, J=8.4 Hz).

2) 1) で得た 8-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-2-オン (3.5 g, 18.5 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (300 ml) に、水素化リチウムアルミニウム (1.4 g, 36.8 mmol) を室温で少量ずつ加えた。混合物を4時間加熱還流した後、放冷し、攪拌下に水 (2.8 ml)、次いで10%水酸化ナトリウム水溶液 (2.24 ml) を滴下した。室温で14時間攪拌後、生成した沈殿をろ過して除去し、溶媒を減圧下に留去して、7-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (3.0 g) の粗生成物を粘稠な油状物として得た。

3) 2) で得た 7-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (2.5 g, 14.1 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (10 ml) に、トリフルオロ酢酸無水物 (3.3 g, 15.7 mmol) を滴下

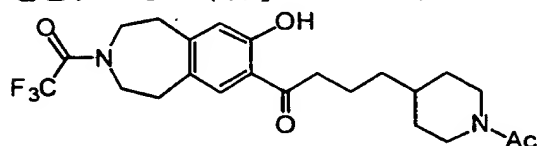
した。混合物を、70-75℃で1時間加熱した後、溶媒を減圧下に留去した。残渣を水-酢酸エチルに溶解し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=5：1）で精製して、表題化合物（2.2 g）を油状物として得た。

5      チル=5：1）で精製して、表題化合物（2.2 g）を油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.87-2.99 (4H, m), 3.62-3.84 (7H, m), 6.66-6.76 (2H, m), 7.02-7.13 (1H, m).

#### 参考例 2 A

4-（1-アセチル-4-ピペリジニル）-1-[7-ヒドロキシ-3-（トリフルオロアセチル）-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-8-イル]-1-ブタノン



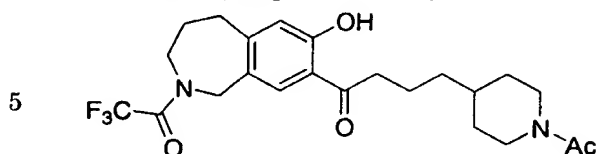
4-（1-アセチル-4-ピペリジニル）酪酸（0.375 g, 1.76 mmol）を氷冷下、塩化チオニル（2.6 ml）に加えた。10分間攪拌後、水冷下、過剰の塩化チオニルを減圧下に留去した。残渣をヘキサンで洗浄して、減圧下に乾燥した。得られた固体と参考例 1 A）で得た 7-メトキシ-3-（トリフルオロアセチル）-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン（0.4 g, 1.46 mmol）の1,2-ジクロロエタン（10 ml）溶液に、塩化アルミニウム粉末（0.68 g, 5.1 mmol）を室温で少量ずつ加えた。混合物を16時間攪拌した後、氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル）で精製して、表題化合物（0.5 g）を粘稠な油状物として得た。この油状物は室温で放置すると固体になった。

25       $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.00-1.87 (9H, m), 2.09 (3H, s), 2.45-2.64 (1H, m), 2.89-3.12 (7H, m), 3.62-3.93 (5H, m), 4.53-4.68 (1H, m), 6.80 and 6.82 (1H, each s), 7.49 and 7.52 (1H, each s).

#### 参考例 3 A



4 - (1 - アセチル - 4 - ピペリジニル) - 1 - [7 - ヒドロキシ - 2 - (トリフルオロアセチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 8 - イル] - 1 - ブタノン

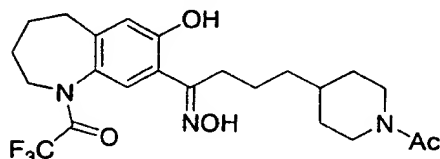


7 - メトキシ - 2 - (トリフルオロアセチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピンを用いて、参考例 2 A) と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

10  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.00-2.00 (14H, m), 2.08 (3H, s), 2.45-2.65 (1H, m), 2.90-3.10 (4H, m), 3.70-4.00 (2H, m), 4.50-4.65 (2H, m), 6.81 (1H, s), 7.74 (1H, s), 12.42 (1H, s).

#### 参考例 4 A

15 4 - (1 - アセチル - 4 - ピペリジニル) - 1 - [7 - ヒドロキシ - 1 - (トリフルオロアセチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン - 8 - イル] - 1 - ブタノン オキシム



20 7 - メトキシ - 1 - (トリフルオロアセチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピンを用いて、参考例 2 A) および実施例 1 A) - 1) と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物をmp 196-197°Cの無色結晶として得た。

25  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.97-2.16 (16H, m), 2.42-3.13 (7H, m), 3.70-3.88 (1H, m), 4.49-4.75 (2H, m), 6.83 (1H, s), 7.17 (1H, s), 9.15 (1H, br), 11.68 (1H, br).

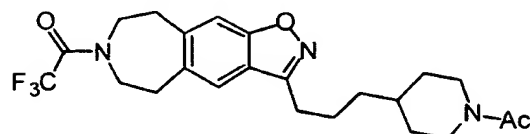
元素分析値  $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_1$  として

計算値: C, 58.84; H, 6.44; N, 8.95.

実験値: C, 58.97; H, 6.44; N, 8.69.

実施例 1 A

3-[3-(1-アセチル-4-ピペリジニル)プロピル]-7-(トリフル  
 オロアセチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-イソオキサゾロ[4,  
 5-h][3]ベンズアゼピン



5        1) 参考例 2 A) で得た 4-(1-アセチル-4-ピペリジニル)-1-[7-  
 -ヒドロキシ-3-(トリフルオロアセチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒド  
 ロー-1H-3-ベンズアゼピン-8-イル]-1-ブタノン (0.35 g, 0.  
 77 mmol)、ヒドロキシアミン塩酸塩 (0.16 g, 2.3 mmol) と  
 酢酸ナトリウム (0.19 g, 2.31 mmol) の混合物を、水-エタノー  
 10      ル混合溶液 (2/8 ml) 中、80℃で4時間加熱した。溶媒を減圧下に留去  
 して得られた残渣を水-酢酸エチルに溶解し、酢酸エチルで抽出した。抽出液  
 を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留  
 去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸  
 エチル) で精製して、mp 183-189℃の固体 (約0.36 g) を得た。

15        2) 1) で得た固体 (約0.36 g)、無水酢酸 (80 mg, 0.78 mm  
 ol) と酢酸ナトリウム (70 mg, 0.85 mmol) の混合物を、テトラ  
 ヒドロフラン溶液中 (10 ml)、室温で16時間攪拌した。溶媒を減圧下に  
 留去して得られた残渣を水-酢酸エチルに溶解し、酢酸エチルで抽出した。抽  
 出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下  
 20      に留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒:  
 酢酸エチル) で精製して、油状物 (約0.3 g) を得た。

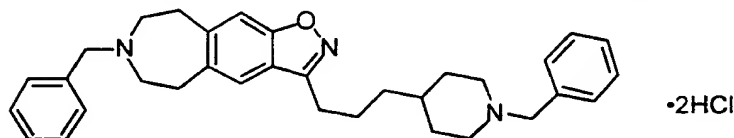
3) 2) で得た油状物 (約0.3 g) と 2, 6-ルチジンの混合物を 120℃  
 で16時間加熱した。放冷後、混合物を酢酸エチルに溶解し、2N塩酸、次い  
 で飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留  
 25      去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸  
 エチル) で精製して、表題化合物 (85 mg) を油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.96-1.23 (2H, m), 1.30-1.99 (7H, m), 2.08 (3H,  
 s), 2.43-2.60 (1H, m), 2.88-3.17 (7H, m), 3.65-3.93 (5H, m), 4.51-4.66 (1H,

m), 7.34-7.46 (2H, m).

### 実施例 2 A

3-[3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]プロピル]-7-(  
(フェニルメチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-イソオキサゾロ  
5 [4, 5-h] [3] ベンズアゼピン 2 塩酸塩



1) 実施例 1 A) で得た 3-[3-(1-アセチル-4-ピペリジニル)プロピル]-7-(トリフルオロアセチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-イソオキサゾロ [4, 5-h] [3] ベンズアゼピン (70 mg, 0.155 mmol) のメタノール溶液 (10 ml) に、炭酸カリウム (50 mg) の水溶液 (2 ml) を加えた。混合液を室温で 2 時間攪拌した後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣を水-酢酸エチルに溶解し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去して、3-[3-(1-アセチル-4-ピペリジニル)プロピル]-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-イソオキサゾロ [4, 5-h] [3] ベンズアゼピン (52 mg) を油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.97-1.98 (9H, m), 2.07 (3H, s), 2.42-2.60 (2H, m), 2.83-3.13 (1H, m), 3.72-3.83 (1H, m), 4.51-4.65 (1H, m), 7.30 (1H, s), 7.33 (1H, s).

2) 1) で得た 3-[3-(1-アセチル-4-ピペリジニル)プロピル]-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-イソオキサゾロ [4, 5-h] [3] ベンズアゼピン (52 mg) と濃塩酸 (4 ml) の混合物を 5 時間加熱還流した。放冷後、8 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えて、溶液をアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去して、3-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-イソオキサゾロ [4, 5-h] [3] ベンズアゼピン (40 mg) を油状物として得た。この油状物は室温で放置すると、mp 186-190°C の固体になった。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.97-1.53(7H, m), 1.62-1.96(4H, m), 2.12-2.42(2H, br), 2.48-2.67(2H, m), 2.82-3.15(10H, m), 7.29(1H, s), 7.33(1H, s).

3) 2) で得た 3-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-イソオキサゾロ[4, 5-h][3]ベンズアゼピン (40 mg, 0.127 mmol) と炭酸カリウム (40 mg, 0.289 mmol) のエタノール懸濁液 (5 ml) に、氷冷下、臭化ベンジル (43 mg, 0.25 mmol) のエタノール溶液 (1 ml) を加えた。混合液を室温で 4 時間攪拌した後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣を水-酢酸エチルに溶解し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去して、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル) で精製して、表題化合物のフリー塩基体 (45 mg) を油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.09-1.43(5H, m), 1.55-2.02(6H, m), 2.57-2.72(4H, m), 2.81-2.95(4H, m), 2.98-3.10(4H, m), 3.49(2H, s), 3.63(2H, s), 7.18-7.41(12H, m).

得られた油状物 (40 mg) の酢酸エチル-メタノール溶液を、2 当量の 4 N 塩酸 (酢酸エチル溶液) で処理して、エタノール-エーテルから表題化合物 (30 mg) を、mp 222-225°C (分解) の無色粉末として得た。

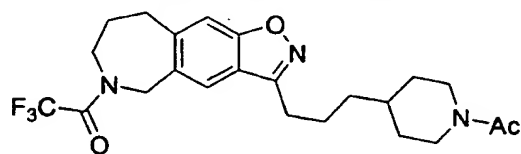
20 元素分析値  $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 68.86; H, 7.35; N, 7.30.

実験値: C, 68.88; H, 7.04; N, 7.08.

### 実施例 3 A

3-[3-(1-アセチル-4-ピペリジニル)プロピル]-6-(トリフルオロアセチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-イソオキサゾロ[5, 4-h][2]ベンズアゼピン



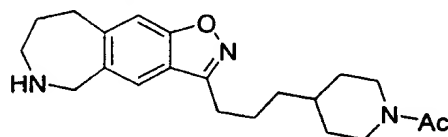
参考例 3 A) で得た 4 - (1 - アセチル - 4 - ピペリジニル) - 1 - [7 - ヒドロキシ - 2 - (トリフルオロアセチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピン - 8 - イル] - 1 - ブタノンを用いて、実施例 1 A) と同様の操作を行うことにより表題化合物を無色油状物として得た。

- 5  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.95-2.00 (14H, m), 2.07 (3H, s), 2.40-2.60 (1H, m), 2.80-3.20 (4H, m), 3.70-4.00 (2H, m), 4.50-4.80 (2H, m), 7.25-7.70 (2H, m).

#### 実施例 4 A

3 - [3 - (1 - アセチル - 4 - ピペリジニル) プロピル] - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - イソオキサゾロ [5, 4 - h] [2] ベンズアゼピン

10



実施例 3 A) で得た 3 - [3 - (1 - アセチル - 4 - ピペリジニル) プロピル] - 6 - (トリフルオロアセチル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - イソオキサゾロ [5, 4 - h] [2] ベンズアゼピンを用いて、実施例 2 A) - 1) と同様の操作を行うことにより表題化合物を無色油状物として得た。

15

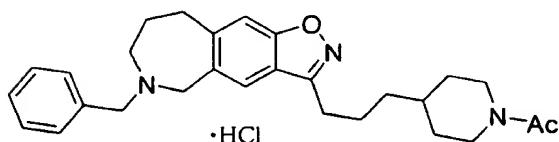
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.00-2.00 (13H, m), 2.07 (3H, s), 2.40-2.60 (1H, m), 2.85-3.15 (4H, m), 3.23 (2H, t-like,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 3.70-3.90 (1H, m), 4.04 (2H, s), 4.50-4.70 (1H, m), 7.25-7.45 (2H, m).

20

#### 実施例 5 A

3 - [3 - (1 - アセチル - 4 - ピペリジニル) プロピル] - 6 - (フェニルメチル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - イソオキサゾロ [5, 4 - h] [2] ベンズアゼピン 塩酸塩

25



実施例 4 A) で得た 3 - [3 - (1 - アセチル - 4 - ピペリジニル) プロピル] - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - イソオキサゾロ [5, 4 - h] [2]

ベンズアゼピンを用いて、実施例 2 A) - 3) と同様の操作を行うことにより表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , フリー塩基)  $\delta$  0.95-2.00 (7H, m), 2.07 (3H, s), 2.40-2.60 (2H, m), 2.90 (2H, t,  $J = 7.6$  Hz), 2.95-3.10 (4H, m), 3.14 (2H, t-like,  $J = 5.2$  Hz), 3.51 (2H, s),  
5 3.70-3.90 (2H, m), 3.96 (2H, s), 4.50-4.70 (2H, m), 7.13 (1H, s), 7.10-7.40 (6H, m).

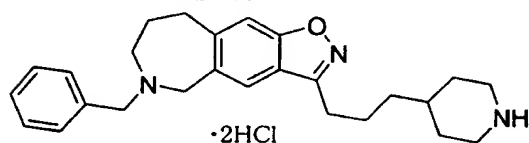
元素分析値  $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 64.91; H, 7.78; N, 8.11.

実験値: C, 65.30; H, 7.61; N, 8.23.

#### 実施例 6 A

10 6 - (フェニルメチル) - 3 - [3 - (4 - ピペリジニル) プロピル] - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - イソオキサゾロ [5, 4 - h] [2] ベンズアゼピン 2 塩酸塩



実施例 5 A) で得た 3 - [3 - (1 - アセチル - 4 - ピペリジニル) プロピル] - 6 - (フェニルメチル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - イソオキサゾロ [5, 4 - h] [2] ベンズアゼピン 塩酸塩を用いて、実施例 2 A) - 2) と同様の操作を行うことにより表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

20  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , フリー塩基)  $\delta$  0.95-2.10 (12H, m), 2.45-2.65 (2H, m), 2.90 (2H, t,  $J = 7.6$  Hz), 2.95-3.10 (4H, m), 3.15 (2H, t-like,  $J = 5.2$  Hz), 3.54 (2H, s), 3.97 (2H, s), 7.14 (1H, s), 7.20-7.40 (6H, m).

元素分析値  $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$  として

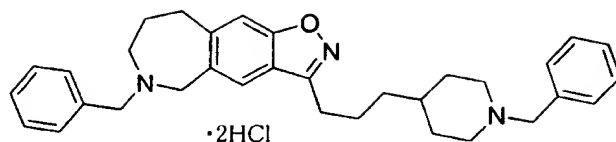
計算値: C, 64.32; H, 7.47; N, 8.66.

25 実験値: C, 64.07; H, 7.62; N, 8.23.

#### 実施例 7 A

6 - (フェニルメチル) - 3 - [3 - [1 - (フェニルメチル) - 4 - ピペリジニル] プロピル] - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - イソオキサゾロ [5, 4 - h] [2] ベンズアゼピン 2 塩酸塩

235



実施例 6 A) で得た 6-(フェニルメチル)-3-[3-(4-ピペリジニ  
 5 ル)プロピル]-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イソオキサゾロ[5,  
 4-h][2]ベンズアゼピン 2 塩酸塩を用いて、実施例 2 A) - 3) と同様  
 の操作を行うことにより表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , フリー塩基)  $\delta$  1.10-1.45 (4H, m), 1.55-2.00 (9H, m), 2.80-2.95  
 (4H, m), 3.00-3.10 (2H, m), 3.14 (2H, t-like,  $J = 5.2$  Hz), 3.47 (2H, s), 3.52 (2H, s),  
 10 3.95 (2H, s), 7.12 (1H, s), 7.20-7.40 (11H, m).

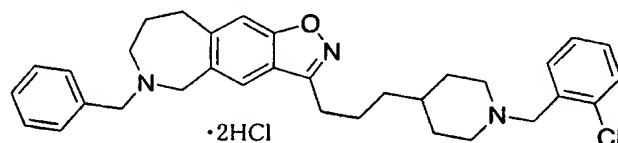
元素分析値  $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 67.80; H, 7.41; N, 7.19.

実験値: C, 67.86; H, 7.43; N, 7.23.

#### 実施例 8 A

15 3-[3-[1-[(2-クロロフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]プロ  
 ロピル]-6-(フェニルメチル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イ  
 ソオキサゾロ[5,4-h][2]ベンズアゼピン 2 塩酸塩



20

実施例 6 A) で得た 6-(フェニルメチル)-3-[3-(4-ピペリジニ  
 ル)プロピル]-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イソオキサゾロ[5,  
 4-h][2]ベンズアゼピン 2 塩酸塩を用いて、実施例 2 A) - 3) と同様  
 の操作を行うことにより表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

25  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , フリー塩基)  $\delta$  1.15-1.45(4H, m), 1.55-2.20(9H, m), 2.80-2.95(4H,  
 m), 3.00-3.10(2H, m), 3.16(2H, t-like,  $J = 5.2$  Hz), 3.53(2H, s), 3.60(2H, s), 3.96(2H,  
 s), 7.10-7.40(10H, m), 7.48(1H, dd,  $J = 8.0, 2.0$  Hz).

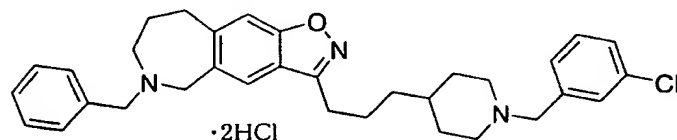
元素分析値  $\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{ClN}_3\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 64.02; H, 6.84; N, 6.79.

実験値： C, 64.29; H, 6.84; N, 6.67.

# 実施例 9 A

3 - [ 3 - [ 1 - [ ( 3 - クロロフェニル ) メチル ] - 4 - ピペリジニル ] プロピル ] - 6 - ( フェニルメチル ) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - イソオキサゾロ [ 5, 4 - h ] [ 2 ] ベンズアゼピン 2 塩酸塩



実施例 6 A) で得た 6 - ( フェニルメチル ) - 3 - [ 3 - ( 4 - ピペリジニル ) プロピル ] - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - イソオキサゾロ [ 5, 4 - h ] [ 2 ] ベンズアゼピン 2 塩酸塩を用いて、実施例 2 A) - 3) と同様の操作を行うことにより表題化合物を無色非晶状粉末として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , フリー塩基)  $\delta$  1.10-1.45 (4H, m), 1.55-2.00 (9H, m), 2.75-2.95 (4H, m), 3.00-3.10 (2H, m), 3.14 (2H, t-like,  $J = 5.2$  Hz), 3.43 (2H, s), 3.53 (2H, s), 3.96 (2H, s), 7.13 (1H, s), 7.15-7.40 (10H, m).

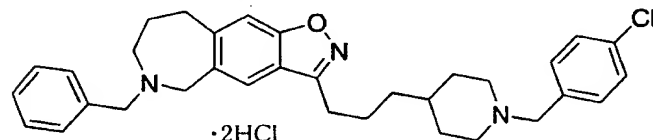
元素分析値  $\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{ClN}_3\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$  として

計算値： C, 64.02; H, 6.84; N, 6.79.

実験値： C, 64.01; H, 7.02; N, 6.58.

# 実施例 10 A

3 - [ 3 - [ 1 - [ ( 4 - クロロフェニル ) メチル ] - 4 - ピペリジニル ] プロピル ] - 6 - ( フェニルメチル ) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - イソオキサゾロ [ 5, 4 - h ] [ 2 ] ベンズアゼピン 2 塩酸塩



実施例 6 A) で得た 6 - ( フェニルメチル ) - 3 - [ 3 - ( 4 - ピペリジニル ) プロピル ] - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - イソオキサゾロ [ 5, 4 - h ] [ 2 ] ベンズアゼピン 2 塩酸塩を用いて、実施例 2 A) - 3) と同様の操作を行うことにより表題化合物を無色非晶状粉末として得た。



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , フリー塩基)  $\delta$  1.10–1.45 (4H, m), 1.55–2.00 (9H, m), 2.75–2.95 (4H, m), 3.00–3.10 (2H, m), 3.14 (2H, t-like,  $J = 5.2$  Hz), 3.43 (2H, s), 3.53 (2H, s), 3.96 (2H, s), 7.13 (1H, s), 7.20–7.40 (10H, m).

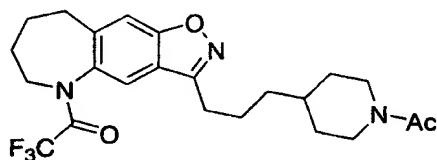
元素分析値  $\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{ClN}_3\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$  として

5 計算値: C, 64.02; H, 6.84; N, 6.79.

実験値: C, 63.71; H, 6.93; N, 6.48.

#### 実施例 1 1 A

3-[3-(1-アセチル-4-ピペリジニル)プロピル]-5-(トリフル  
10 4-ヒドロキシ)ベンズアゼピン



15 参考例 4 A) で得た 4-(1-アセチル-4-ピペリジニル)-1-[7-  
ヒドロキシ-1-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-  
1H-1-ベンズアゼピン-8-イル]-1-ブタノン オキシムを用いて、実  
施例 1 A) - 2) および実施例 1 A) - 3) と同様の操作を順次行うことにより  
表題化合物を mp 108–110°C の無色結晶として得た。

20  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.97–1.63 (6H, m), 1.63–2.12 (10H, m), 2.42–2.61 (1H, m),  
2.75–3.11 (6H, m), 3.70–3.86 (1H, m), 4.52–4.80 (2H, m), 7.46 (1H, s), 7.47 (1H, s).

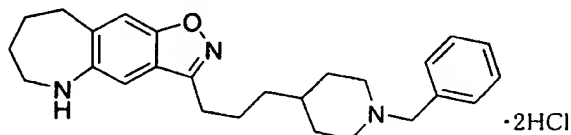
元素分析値  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$  として

計算値: C, 61.19; H, 6.25; N, 9.31.

実験値: C, 60.92; H, 6.24; N, 9.24.

#### 実施例 1 2 A

25 3-[3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]プロピル]-6,  
7,8,9-テトラヒドロ-5H-イソオキサゾロ[5,4-h][1]ベンズ  
アゼピン 2 塩酸塩



実施例 11A で得た 3-[3-(1-アセチル-4-ピペリジニル)プロピル]-5-(トリフルオロアセチル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イソオキサゾロ[5,4-h][1]ベンズアゼピンを用いて、実施例 2A) と同様の操作を行うことにより表題化合物を mp 124-127°C の無色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , フリー塩基)  $\delta$  1.17-1.44(5H, m), 1.53-2.02 (10H, m), 2.80-2.96 (6H, m), 3.04 (2H, dd,  $J=5.0, 5.4\text{Hz}$ ), 3.50 (2H, s), 3.57 (1H, br), 6.94 (1H, s), 7.18-7.35 (6H, m).

10 元素分析値  $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C, 60.93; H, 7.67; N, 8.20.

実験値: C, 60.82; H, 7.66; N, 8.53.

実験例 1A マウス由来前脂肪細胞株 (3T3-L1) を用いた脂肪細胞内での cAMP 濃度上昇作用の測定

15 化合物 (IA) の脂肪細胞内での cAMP 濃度上昇作用をマウス由来前脂肪細胞株 (3T3-L1) を用いて検討した。すなわち、3T3-L1 細胞を 96 ウェルマイクロタイタープレートに播種し (10,000 細胞/ウェル)、コンフルエントになるまで 5-6 日間培養した。コンフルエントに達してから 72 時間培養した後に、上記化合物 (IA) ( $10^{-6}\text{M}$ ,  $10^{-7}\text{M}$ ,  $10^{-8}\text{M}$ , および  $10^{-9}\text{M}$ ) を  
20 添加し、37°C にて 40 分間静置した (100  $\mu\text{l}$  /ウェル)。細胞を 4°C のリン酸緩衝液で 3 回洗浄後、0.1N 塩酸を加え、95°C にて 10 分間煮沸した。各ウェルから 25  $\mu\text{l}$  を採取し、サイクリックエーエムピー・エンザイム・イムノアッセイ・キット (ケイマンケミカルカンパニー社製, USA) 付属のアッセイ緩衝液 75  $\mu\text{l}$  に溶解し、そのうちの 50  $\mu\text{l}$  をサンプルとして上記キ  
25 ャットを用いて定量した。すなわち、抗ウサギ IgG マウス抗体固相化 96 ウェルマイクロタイタープレートに、上記のサンプル (50  $\mu\text{l}$ )、上記キット付属のサイクリックエーエムピー・トレーサー (50  $\mu\text{l}$ ) および上記キット付属のサイクリックエーエムピー・ウサギ抗体 (50  $\mu\text{l}$ ) を添加し、室温にて 18 時間静置した。各ウェルを吸引した後、洗浄液で 4 回洗浄 (400  $\mu\text{l}$  /

ウェル) した。次に、各ウェルにキット付属の発色試薬を  $200\ \mu\text{l}$  添加し、室温で振盪しながら  $60$  分間インキュベートした。反応終了後、波長  $405\ \text{nm}$  で吸光度を測定することにより cAMP 量を定量した。

被検化合物を  $10^{-6}\text{M}$ ,  $10^{-7}\text{M}$ ,  $10^{-8}\text{M}$ , および  $10^{-9}\text{M}$  添加したときの、各濃度における cAMP 量を [表 2] に示す。数値は 4 回の実験の平均値である。また、コントロール実験 (被検化合物無添加) における cAMP 濃度値に対する有意差検定を公知の ANOVA 法で行った。

(\* $p < 0.05$  vs control)

[表 2]

脂肪細胞内 cAMP 濃度 ( $\text{pmol/ml}$ )

化合物番号 (実施例番号)	化合物濃度				
	$10^{-6}\text{M}$	$10^{-7}\text{M}$	$10^{-8}\text{M}$	$10^{-9}\text{M}$	コントロール
2A	440.6*	49.0*	16.3*	11.0*	2.4

[表 2] より、化合物 (IA) またはその塩は優れた脂肪細胞内 cAMP 濃度の上昇作用を有することが分かる。

脂肪細胞内 cAMP 濃度が上昇すれば、熱産生が増加するため (最新医学、第 52 巻、第 6 号、1093-1100 頁、1997 年)、化合物 (IA) またはその塩は、優れた熱産生促進作用を有すると言える。

#### 製剤例 1A

(1) 3-[3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]プロピル]-7-(フェニルメチル)-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-イソオキサゾロ [4, 5-h] [3] ベンズアゼピン 2 塩酸塩 (実施例 2A の化合物)

1 g

(2) 乳糖 197 g

(3) トウモロコシ澱粉 50 g

(4) ステアリン酸マグネシウム 2 g

1 g の上記 (1)、197 g の上記 (2) および 20 g のトウモロコシ澱粉を混和し、15 g のトウモロコシ澱粉と 25 ml の水から作ったペーストとともに顆粒化し、これに 15 g のトウモロコシ澱粉と 2 g の上記 (4) を加え、混合物を圧縮錠剤機で圧縮して、錠剤 1 錠当たり上記 (1) を 0.5 mg 含有す

る直径 3 mm の錠剤 2 0 0 0 個を製造した。

#### 製剤例 2 A

- (1) 3—[3—[1—(フェニルメチル)—4—ピペリジニル] プロピル]  
—7—(フェニルメチル)—6, 7, 8, 9—テトラヒドロ—5 H—イソオキ  
5 サゾロ [4, 5—h] [3] ベンズアゼピン 2 塩酸塩 (実施例 2 A の化合物)

2 g

- (2) 乳糖 1 9 7 g

- (3) トウモロコシ澱粉 5 0 g

- (4) ステアリン酸マグネシウム 2 g

- 10 2 g の上記 (1)、1 9 7 g の上記 (2) および 2 0 g のトウモロコシ澱粉  
を混和し、1 5 g のトウモロコシ澱粉と 2 5 m l の水から作ったペーストとと  
もに顆粒化し、これに 1 5 g のトウモロコシ澱粉と 2 g の上記 (4) を加え、  
混合物を圧縮錠剤機で圧縮して、錠剤 1 錠当たり上記 (1) を 1. 0 m g 含有  
する直径 3 mm の錠剤 2 0 0 0 個を製造した。

#### 15 製剤例 3 A

- (1) 3—[3—[1—(フェニルメチル)—4—ピペリジニル] プロピル]  
—7—(フェニルメチル)—6, 7, 8, 9—テトラヒドロ—5 H—イソオキ  
20 サゾロ [4, 5—h] [3] ベンズアゼピン 2 塩酸塩 (実施例 2 A の化合物)

2 5 g

- 20 (2) 乳糖 8 0 g

- (3) トウモロコシ澱粉 4 2 g

- (4) タルク粉末 3 g

- (5) ステアリン酸マグネシウム 0. 5 g

- 25 2 5 g の上記 (1)、8 0 g の上記 (2) および 2 1 g のトウモロコシ澱粉  
を混和し、1 0 g のトウモロコシ澱粉と 9 m l の水から作ったペーストとと  
もに顆粒化し、これに 1 1 g のトウモロコシ澱粉と 3 g の上記 (4) および 0.  
5 g の上記 (5) を加え、混合物を圧縮錠剤機で圧縮して、錠剤 1 錠当たり上  
記 (1) を 2 5 m g 含有する直径 3 mm の錠剤 1 0 0 0 個を製造した。

#### 製剤例 4 A

(1) 3—[3—[1—(フェニルメチル)—4—ピペリジニル]プロピル]  
—7—(フェニルメチル)—6, 7, 8, 9—テトラヒドロ—5H—イソオキ  
サゾロ[4, 5—h][3]ベンズアゼピン 2塩酸塩(実施例2Aの化合物)

10.0mg

5 (2) 乳糖

60.0mg

(3) トウモロコシ澱粉

35.0mg

(4) ゼラチン

3.0mg

(5) ステアリン酸マグネシウム

2.0mg

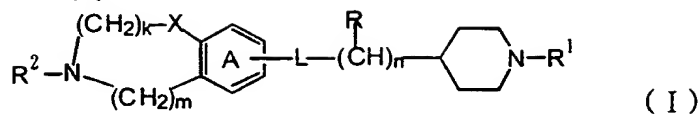
10 10.0mgの上記(1)、60mgの上記(2)および35mgの上記(3)  
の混合物を10%ゼラチン水溶液0.03ml(ゼラチンとして3.0mg)  
を用い、1mmメッシュの篩を通して顆粒化した後、40℃で乾燥した後、再  
び篩過した。得られた顆粒を2.0mgの上記(5)と混合し、圧縮した。得  
られた中心錠を蔗糖、二酸化チタン、タルクおよびアラビアゴムの水懸液によ  
る糖衣でコーティングした。コーティングが施された錠剤をミツロウで艶出し  
15 てコート錠を得た。

#### 産業上の利用可能性

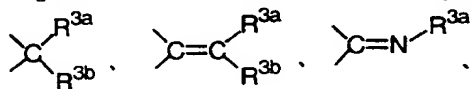
本発明の化合物(I)、(I')、(IA)またはその塩は、脂肪分解促進作用、  
熱産生促進作用、体重減少作用(より厳密には、体脂肪率低下作用)および体  
20 重増加抑制作用を有しており、肥満および肥満に基づく疾患の新しい予防・治  
療剤として有用である。

## 請求の範囲

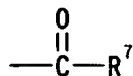
1. 式



- 5 [式中、A環はさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、-L-は-O-、-NR<sup>3a</sup>-、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>NR<sup>3a</sup>-、-SO<sub>2</sub>NHCONR<sup>3a</sup>-、-SO<sub>2</sub>NHC(=NH)NR<sup>3a</sup>-、-C(=S)-、



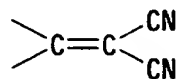
- 10 または-CONR<sup>3a</sup>-（ここで、R<sup>3a</sup>およびR<sup>3b</sup>はそれぞれ独立して、水素原子、シアノ基、ヒドロキシ基、アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基またはC<sub>1-6</sub>アルコキシ基を示す。）を示し、nは0ないし6の整数を示し、Rは水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基であって、nの繰返しにおいて異なってもよく、R<sup>1</sup>は置換基を有していてもよい炭化水素基または、式



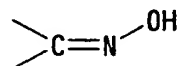
- 15 （式中、R<sup>7</sup>は置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。）で表される基を示し、R<sup>2</sup>は水素原子、アシル基、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示し、Xは結合手、O、S、SO、SO<sub>2</sub>またはNR<sup>4</sup>（ここで、R<sup>4</sup>は、水素原子、アシル基または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。）を示し、kおよびmはそれぞれ独立して、0ないし5の整数を示し、1 < k + m < 5である。]で表される化合物またはその塩。
- 20

2. nが1ないし6の整数である請求項1記載の化合物。

3. -L-が、-O-、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-、-CHOH-



- 25 または



である請求項 1 記載の化合物。

4. X が結合手で  $k=m=2$  である請求項 1 記載の化合物。
5. X が結合手で  $k=3$ 、 $m=1$  である請求項 1 記載の化合物。
6. X が O、 $k=2$ 、 $m=1$  である請求項 1 記載の化合物。
- 5 7. R が水素原子である請求項 1 記載の化合物。
8.  $n$  が 2 ないし 4 の整数である請求項 1 記載の化合物。
9.  $R^1$  が置換基を有していてもよい  $C_{7-16}$  アラルキル基である請求項 1 記載の化合物。
- 10 10.  $R^2$  が置換基を有していてもよい  $C_{7-16}$  アラルキル基である請求項 1 記載の化合物。
11. R が水素原子、 $n$  が 2 ないし 4 の整数、および  $R^1$  および  $R^2$  が置換基を有していてもよいベンジル基である請求項 1 記載の化合物。
12. (i) 2-[(2-メチルフェニル)メチル]-7-[2-[1-[[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、(ii) 2-[(2-メチルフェニル)メチル]-8-[2-[1-[(4-クロロフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、(iii) 1-(4-ピリジル)-5-[1-ヒドロキシ-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]プロピル]-2,3-ジヒドロインドール、(iv) 3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1-[3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-プロパノン オキシム、(v) 2-[1-[3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]プロピリデン]マロノニトリル、(vi) 3-(フェニルメチル)-7-[[2-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]エチル]スルファニル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、(vii) 7-[[2-[1-[(2-クロロフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エチル]スルフィニル]-3-(フェニルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン、(viii) 7-[[2-[1-[(4-クロロフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エチル]スルフィニル]-3-(フェニルメ

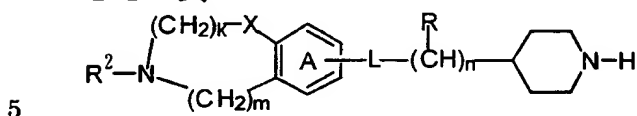
- チル) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-3-ベンズアゼピン、(ix) 7-[2-[1-  
 -[(3-クロロフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]エチル]スルホニル]-3  
 -(フェニルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-3-ベンズアゼピン、(x)  
 8-[3-[1-[3-(4, 5-ジヒドロ-1 H-2-イミダゾリル)フェニル]メチル]  
 5 -4-ピペリジニル]プロポキシ]-2-[(4-フルオロフェニル)メチル]-  
 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-2-ベンズアゼピン、(xi) 4-[4-[2-[2-[(2-  
 -メチルフェニル)メチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-2-ベンズアゼピ  
 ン-8-イル]オキシ]エチル]-1-ピペリジニル]メチル]-1-ベンゼンカルボ  
 キシイミダミド、(xii) 8-[2-[1-[4-(4, 5-ジヒドロ-1 H-2-イミダ  
 10 ゴリル)フェニル]メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2-[(2-メチルフ  
 エニル)メチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-2-ベンズアゼピン、(xiii)  
 2-(フェニルメチル)-8-[2-[1-[4-(N,N-ジエチルアミノメ  
 チル)フェニル]メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2, 3, 4, 5-  
 テトラヒドロ-1 H-2-ベンズアゼピン、(xiv) 2-[(2-メチルフェニ  
 15 ル)メチル]-8-[2-[1-[3-(4, 5-ジヒドロ-1 H-2-イミダ  
 ゴリル)フェニル]メチル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2, 3, 4,  
 5-テトラヒドロ-1 H-2-ベンズアゼピン、(xv) 2-[(2-メチルフェ  
 ニル)メチル]-8-[2-[1-[4-(4, 5-ジヒドロ-1 H-2-イミダ  
 ゴリル)ベンゾイル]-4-ピペリジニル]エトキシ]-2, 3, 4, 5-テ  
 20 トラヒドロ-1 H-2-ベンズアゼピン、(xvi) 2-(フェニルメチル)-7-  
 [[1-[4-(4, 5-ジヒドロ-1 H-2-イミダゾリル)フェニル]メチ  
 ル]-4-ピペリジニル]メトキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-  
 2-ベンズアゼピン、(xvii) 2-(フェニルメチル)-8-[[1-[4-  
 (4, 5-ジヒドロ-1 H-2-イミダゾリル)フェニル]メチル]-4-ピペリ  
 25 ジニル]メトキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-2-ベンズアゼピ  
 ン、(xviii) 2-(フェニルメチル)-8-[2-[1-[4-(4, 5-  
 ジヒドロ-1 H-2-イミダゾリル)フェニル]メチル]-4-ピペリジニル]エ  
 トキシ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1 H-2-ベンズアゼピン、もしくは  
 (xix) 2-(フェニルメチル)-8-[2-[1-[(4-ジメチルアミノ



フェニル) メチル] - 4 - ピペリジニル] エトキシ] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 2 - ベンズアゼピンまたはその塩である請求項 1 記載の化合物。

1 3. 請求項 1 記載の化合物のプロドラッグ。

1 4. 式

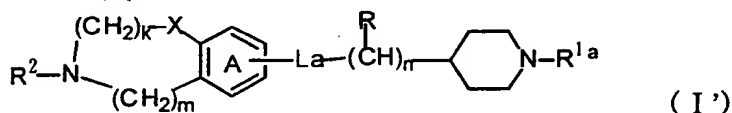


[式中、各記号は請求項 1 記載と同意義を示す。] で表される化合物またはその塩と、式

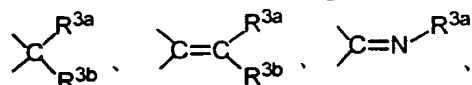
$R^1-Z^1$

10 [式中、 $Z^1$ は脱離基を示し、 $R^1$ は請求項 1 記載と同意義を示す。] で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする請求項 1 記載の化合物の製造法。

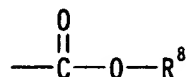
1 5. 式



15 [式中、A環はさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、 $-L^a-$ は  $-NR^{3a}-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NR^{3a}-$ 、 $-SO_2NHC(=NH)NR^{3a}-$ 、 $-C(=S)-$ 、



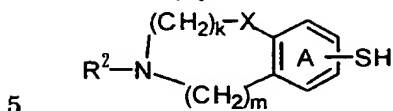
20 または  $-CONR^{3a}-$  (ここで、 $R^{3a}$ および $R^{3b}$ はそれぞれ独立して、水素原子、シアノ基、ヒドロキシ基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{1-6}$ アルコキシ基を示す。)を示し、 $n$ は0ないし6の整数を示し、 $R$ は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基であって、 $n$ の繰返しにおいて異なってもよく、 $R^{1a}$ は水素原子または、式



25 (式中、 $R^8$ は置換基を有していてもよい炭化水素基を示す) で表される基を示し、 $R^2$ は水素原子、アシル基、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示し、 $X$ は結合手、 $O$ 、 $S$ 、 $SO$ 、 $SO_2$ ま

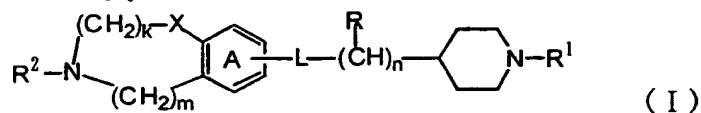
たは  $\text{NR}^4$  (ここで、 $\text{R}^4$ は、水素原子、アシル基または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。) を示し、 $k$  および  $m$  はそれぞれ独立して、0 ないし 5 の整数を示し、 $1 < k + m < 5$  である。] で表される化合物またはその塩。

## 16. 式

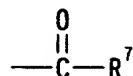


[式中、A環はさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、 $\text{R}^2$ は水素原子、アシル基、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示し、Xは結合、O、S、SO、 $\text{SO}_2$ または $\text{NR}^4$  (ここで、 $\text{R}^4$ は、水素原子、アシル基または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。) を示し、 $k$  および  $m$  はそれぞれ独立して、0 ないし 5 の整数を示し、 $1 < k + m < 5$  である。] で表される化合物またはその塩。

## 17. 式



[式中、A環はさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、-L-は  
15 -O-, - $\text{NR}^{3a}$ -, -S-, -SO-, - $\text{SO}_2$ -, - $\text{SO}_2\text{NR}^{3a}$ -, - $\text{SO}_2\text{NHCONR}^{3a}$ -, - $\text{SO}_2\text{NHC}(=\text{NH})\text{NR}^{3a}$ -, - $\text{C}(=\text{S})$ -,  
 $\begin{array}{c} \text{R}^{3a} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{R}^{3b} \end{array}$ ,  $\begin{array}{c} \text{R}^{3a} \\ \diagup \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagdown \\ \text{R}^{3b} \end{array}$ ,  $\begin{array}{c} \text{R}^{3a} \\ \diagup \\ \text{C}=\text{N} \\ \diagdown \end{array}$ ,  
 または - $\text{CONR}^{3a}$ - (ここで、 $\text{R}^{3a}$  および  $\text{R}^{3b}$  はそれぞれ独立して、水素原子、シアノ基、ヒドロキシ基、アミノ基、 $\text{C}_{1-6}$  アルキル基または  $\text{C}_{1-6}$  アルコキシ基を示す。) を示し、 $n$  は 0 ないし 6 の整数を示し、R は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基であって、 $n$  の繰返しにおいて異なってもよく、 $\text{R}^1$  は置換基を有していてもよい炭化水素基または、式



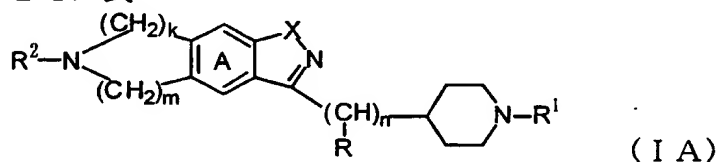
(式中、 $\text{R}^7$ は置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。) で表される基を示し、 $\text{R}^2$ は水素原子、アシル基、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示し、Xは結合手、O、S、SO、 $\text{SO}_2$

25

または $\text{NR}^4$ （ここで、 $\text{R}^4$ は、水素原子、アシル基または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。）を示し、 $k$ および $m$ はそれぞれ独立して、0ないし5の整数を示し、 $1 < k + m < 5$ である。]で表される化合物、その塩またはそのプロドラッグを含有してなる医薬組成物。

- 5 18. 熱産生促進剤である請求項17記載の組成物。  
 19. 抗肥満剤である請求項18記載の組成物。  
 20. 脂肪分解促進剤である請求項18記載の組成物。  
 21. 肥満に基づく疾患の予防・治療剤である請求項18記載の組成物。  
 22. 哺乳動物に対して請求項1記載の化合物の有効量を投与することを特徴とする肥満または肥満に基づく疾患の治療方法。  
 10 23. 熱産生促進剤を製造するための請求項1記載の化合物の使用。

24. 式



- [式中、A環は置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、 $k$ および $m$ はそれぞれ独立して、0ないし5の整数を示し、 $1 < k + m < 5$ であり、 $n$ は1ないし6の整数を示し、 $R$ は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基であって、 $n$ の繰返しにおいて異なっていてもよく、 $\text{R}^1$ および $\text{R}^2$ はそれぞれ独立して、水素原子、アシル基または置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、 $X$ はOまたはSを示す。]で表される化合物またはその塩。
- 15 25.  $k = m = 2$ である請求項24記載の化合物。  
 26.  $k = 3$ で $m = 1$ である請求項24記載の化合物。  
 27.  $R$ が水素原子である請求項24記載の化合物。  
 28.  $n$ が2ないし4の整数である請求項24記載の化合物  
 29.  $\text{R}^1$ が置換基を有していてもよい $\text{C}_{7-16}$ アラルキル基である請求項24記載の化合物。  
 25 30.  $\text{R}^2$ が置換基を有していてもよい $\text{C}_{7-16}$ アラルキル基である請求項24記載の化合物。

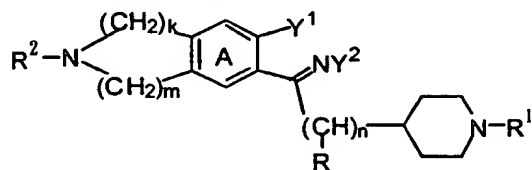
31. XがOである請求項24記載の化合物。

32. Rが水素原子、nが2ないし4の整数で、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が置換基を有していてもよいベンジル基である請求項24記載の化合物。

33. 3-[3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]プロピル]-7-(フェニルメチル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イソキサゾロ[4,5-h][3]ベンズアゼピン; 3-[3-[1-[(2-クロロフェニル)メチル]-4-ピペリジニル]プロピル]-6-(フェニルメチル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イソキサゾロ[5,4-h][2]ベンズアゼピン; もしくは3-[3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]プロピル]-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-イソキサゾロ[5,4-h][1]ベンズアゼピンまたはその塩である請求項24記載の化合物。

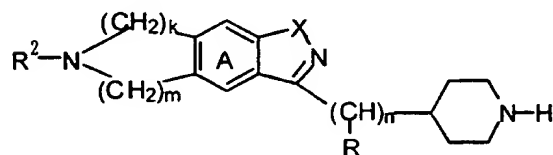
34. 請求項24記載の化合物のプロドラッグ。

35. (i) 式



15 [式中、Y<sup>1</sup>はOZ<sup>a</sup>、SZ<sup>a</sup>（ここで、Z<sup>a</sup>は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、アシル基を示す。）、ニトロ基またはハロゲン原子を示し、Y<sup>2</sup>は水素原子またはOZ<sup>b</sup>（ここで、Z<sup>b</sup>は水素原子またはアシル基を示す。）を示し、その他の記号は請求項24記載と同意義を示す。]で表される化合物またはその塩を閉環させるか、

20 (ii) 式

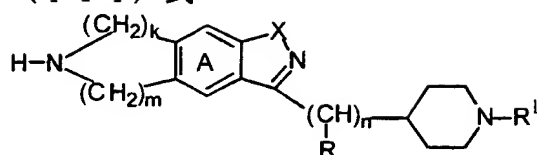


[式中、各記号は請求項24記載と同意義を示す。]で表される化合物またはその塩と、式



25 [式中、Z<sup>1</sup>は脱離基を示し、R<sup>1</sup>は請求項24記載と同意義を示す。]で表される化合物またはその塩とを反応させるか、

(iii) 式

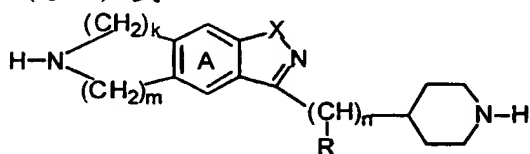


[式中、各記号は請求項 2 4 記載と同意義を示す。] で表される化合物またはその塩と、式

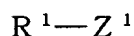


[式中、 $Z^1$ は脱離基を示し、 $R^2$ は請求項 2 4 記載と同意義を示す。] で表される化合物またはその塩とを反応させるか、あるいは

(iv) 式



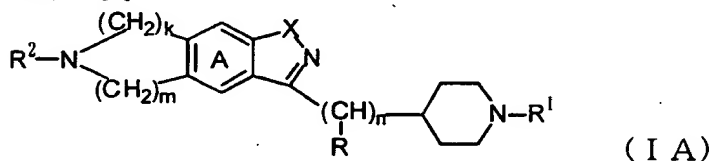
10 [式中、各記号は請求項 2 4 記載と同意義を示す。] で表される化合物またはその塩と、式



[式中、 $Z^1$ は脱離基を示し、 $R^1$ は請求項 2 4 記載と同意義を示す。] で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする請求項 1 記載の化合物

15 の製造法。

3 6 . 式



[式中、A環は置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、kおよびmはそれぞれ独立して、0ないし5の整数を示し、 $1 < k + m < 5$ であり、nは1ないし6の整数を示し、Rは水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基であって、nの繰返しにおいて異なってもよく、 $R^1$ および $R^2$ はそれぞれ独立して、水素原子、アシル基または置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、XはOまたはSを示す。] で表される化合物、その塩またはそのプロドラッグを含有してなる医薬組成物。

20

- 37. 熱産生促進剤である請求項36記載の組成物。
- 38. 抗肥満剤である請求項37記載の組成物。
- 39. 脂肪分解促進剤である請求項37記載の組成物。
- 40. 肥満に基づく疾患の予防・治療剤である請求項37記載の組成物。
- 5 41. 哺乳動物に対して請求項24記載の化合物の有効量を投与することを特徴とする肥満または肥満に基づく疾患の治療方法。
- 42. 熱産生促進剤を製造するための請求項24記載の化合物の使用。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/05705

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D401/04, 06, 12, 14, 413/06, 217/22, 223/16, 498/04, 513/04,  
A61K31/4545, 55, 553, A61P3/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D401/04, 06, 12, 14, 413/06, 217/22, 223/16, 498/04, 513/04,  
A61K31/4545, 55, 553, A61P3/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CA, REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO, 98/43956, A1 (EISAI CO., LTD.), 08 October, 1998 (08.10.98), Examples 168-170 & AU, 9865209, A	1-3, 7, 9, 13-15, 17 4-6, 8, 10-12, 16 18-21, 23-40, 42
X	US, 5618843, A (Eli Lilly and Company), 08 April, 1997 (08.04.97), Column 54; Examples 34, 43 & US, 5731324, A & WO, 96/22288, A1 & JP, 11-502194, A & JP, 8-188564, A & CA, 2210682, A & AU, 9647580, A1 & EP, 804431, A1 & FI, 9702951, A & NO, 9703304, A & ZA, 9405251, A & EP, 635492, A1 & NO, 9402734, A & HU, 70397, A & FI, 9403478, A & BR, 9402916, A & CN, 1108248, A	1-3, 7, 8, 13-15, 17
X	JP, 9-40646, A (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 10 February, 1997 (10.02.97), Example 32, (Family: none)	1, 3, 13, 14, 17

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 04 January, 2000 (04.01.00)	Date of mailing of the international search report 11 January, 2000 (11.01.00)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/05705

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 4-66568, A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 02 March, 1992 (02.03.92), Example 8 (Family: none)	1, 9, 13-15, 17
PX	WO, 98/50346, A1 (Smithkline Beecham PLC), 12 November, 1998 (12.11.98), Description; Examples & AU, 9875267, A	1-3, 13-15, 17
PX	WO, 99/37643, A1 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 29 July, 1999 (29.07.99), page 20; Tables 4-9 (Family: none)	1, 3, 13, 14, 17
EX	WO, 99/52895, A1 (JAPAN TOBACCO INC.), 21 October, 1999 (21.10.99), pages 113 to 134; Tables 1-3 (Family: none)	1-3, 9, 13, 14, 17
X	EP, 229510, A1 (Smithkline Beckman Corporation), 22 July, 1987 (22.07.87), Example 4 & US, 4659706, A & DK, 8606106, A & ZA, 8609501, A & FI, 8605220, A & NO, 8605203, A & AU, 8666779, A & CN, 86108627, A & HU, 43826, A & CA, 1263384, A & US, 4824839, A & JP, 62-158255, A	16
X	US, 4228170, A (Smithkline Corporation), 14 October, 1980 (14.10.80), Examples 1-2 (Family: none)	16
X	EP, 2624, A1 (Smithkline Corporation), 27 June, 1979 (27.06.79), Example 30 & ZA, 7806230, A & DK, 7805410, A & FI, 7803838, A & NO, 7804235, A & CA, 1090798, A & AU, 7842652, A & ES, 476108, A & AT, 7809188, A & JP, 54-88285, A	16
X	US, 4429134, A (Hoechst Aktiengesellschaft), 31 January, 1984 (31.01.84), Examples & DE, 3018668, A & EP, 40398, A2 & JP, 57-16875, A	16
X	WO, 96/23769, A2 (Smithkline Beecham PLC), 08 August, 1996 (08.08.96), Description 20 & EP, 807104, A2 & JP, 10-513443, A & US, 5972937, A	16
X	WO, 96/19477, A1 (Smithkline Beecham PLC), 27 June, 1996 (27.06.96), Descriptions 49, 50 & CA, 2208244, A & AU, 9643433, A & EP, 779226, A1 & CN, 1175256, A & BR, 9510419, A & HU, 77650, A & JP, 10-510821, A & FI, 9702583, A & NO, 9702910, A & US, 5972951, A	16



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/05705

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO, 95/01976, A1 (Smithkline Beecham PLC), 19 January, 1995 (19.01.95), Description 3, 79 & CA, 2166624, A & AU, 9472283, A & EP, 707581, A1 & CN, 1129937, A & JP, 8-512299, A & ZA, 9404807, A & US, 5834494, A	16
X	JP, 54-132597, A (Sumitomo Chemical Company Ltd.), 15 October, 1979 (15.10.79), Examples 1-3 (family: none)	16
X	Chemical Abstract, Vol. 72, No. 25745	16
X	Chemical Abstract, Vol. 70, No. 68091	16

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/05705

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 22,41  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
The subject matter of claims 22 and 41 relates to a method for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

Compounds of claims 1, 15 and 16 are disclosed in the documents listed in column C, thus being publicly known ones. These compounds and the compounds of claim 24 have as the common chemical structure only a benzene ring fused with a nitrogenous ring or a piperidine ring bonded thereto, and such chemical structures cannot be considered as being important chemical structural elements. Thus, this application does not comply with the requirement of unity of invention.

This application contains at least five inventions, i.e., inventions as set forth in claims 1, 15 and 16 which relate to the compounds having respectively five-, six- and seven-membered nitrogenous rings and other ones, and the invention as set forth in claim 24.

(The other claims each have technical features in common with any of the above claims.)

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐  
☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 99/05705

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D401/04, 06, 12, 14, 413/06, 217/22, 223/16, 498/04, 513/04, A61K31/4545, 55, 553, A61P3/04

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D401/04, 06, 12, 14, 413/06, 217/22, 223/16, 498/04, 513/04, A61K31/4545, 55, 553, A61P3/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

## 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA, REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X  A	WO 98/43956, A1 (エーザイ株式会社), 8. 10月. 1998 (08. 10. 98), 実施例168-170等& AU, 9865209, A	1-3, 7, 9, 13- 15, 17 4-6, 8, 10-12, 16, 18- 21, 23- 40, 42
X	US, 5618843, A (Eli Lilly and Company), 8. 4 月. 1997 (08. 04. 97), 54欄, Example34, 43等 US, 5731324, A&WO, 96/22288, A1&	1-3, 7, 8, 13-15,

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

04. 01. 00

国際調査報告の発送日

11.01.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

4 P

9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	JP, 11-502194, A&JP, 8-188564, A&CA, 2210682, A&AU, 9647580, A1&EP, 804431, A1&FI, 9702951, A&NO, 9703304, A&ZA, 9405251, A&EP, 635492, A1&NO, 9402734, A&HU, 70397, A&FI, 9403478, A&BR, 9402916, A&CN, 1108248, A	17
X	JP, 9-40646, A (山之内製薬株式会社), 10. 2月. 1997 (10. 02. 97), 実施例32等 (ファミリーなし)	1, 3, 13, 14, 17
X	JP, 4-66568, A (武田薬品工業株式会社), 2. 3月. 1992 (02. 03. 92), 実施例8等 (ファミリーなし)	1, 9, 13-15, 17
PX	WO, 98/50346, A1 (Smithkline Beecham PLC), 12. 11月. 1998 (12. 11. 98), Description, Example等参照&AU, 9875267, A	1-3, 13-15, 17
PX	WO, 99/37643, A1 (山之内製薬株式会社), 29. 7月. 1999 (29. 07. 99), 20頁, 表4-9 (ファミリーなし)	1, 3, 13, 14, 17
EX	WO, 99/52895, A1 (日本たばこ産業株式会社), 21. 10月. 1999 (21. 10. 99), 113-134頁, 表1-3 (ファミリーなし)	1-3, 9, 13, 14, 17
X	EP, 229510, A1 (Smithkline Beckman Corporation), 22. 7月. 1987 (22. 07. 87), Example4&US, 4659706, A&DK, 8606106, A&ZA, 8609501, A&FI, 8605220, A&NO, 8605203, A&AU, 8666779, A&CN, 86108627, A&HU, 43826, A&CA, 1263384, A&US, 4824839, A&JP, 62-158255, A	16
X	US, 4228170, A (Smithkline Corporation), 14. 10月. 1980 (14. 10. 80), Example1-2 (ファミリーなし)	16
X	EP, 2624, A1 (Smithkline Corporation), 27. 6月. 1979 (27. 06. 79), Example30&ZA, 7806230, A&DK, 7805410, A&FI, 7803838, A&NO, 7804235, A&CA, 1090798, A&AU, 7842652, A&ES, 476108, A&AT, 7809188, A&JP, 54-88285, A	16
X	US, 4429134, A (Hoechst Aktiengesellschaft), 31. 1月. 1984 (31. 01. 84), Example&DE, 3018668, A&EP, 40398, A2&JP, 57-16875, A	16

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO, 96/23769, A2 (Smithkline Beecham PLC), 8. 8 月. 1996 (08. 08. 96), Description20& EP, 807104, A2&JP, 10-513443, A& US, 5972937, A	16
X	WO, 96/19477, A1 (Smithkline Beecham PLC), 27. 6月. 1996 (27. 06. 96), Description49,50& CA, 2208244, A&AU, 9643433, A& EP, 799226, A1&CN, 1175256, A& BR, 9510419, A&HU, 77650, A& JP, 10-510821, A&FI, 9702583, A& NO, 9702910, A&US, 5972951, A	16
X	WO, 95/01976, A1 (Smithkline Beecham PLC), 19. 1月. 1995 (19. 01. 95), Description3,79& CA, 2166624, A&AU, 9472283, A& EP, 707581, A1&CN, 1129937, A& JP, 8-512299, A&ZA, 9404807, A& US, 5834494, A	16
X	JP, 54-132597, A (住友化学工業株式会社), 15. 10月. 1979 (15. 10. 79), 参考例1-3 (ファミリー なし)	16
X	Chemical Abstracts, vol. 72, 要約番号25745	16
X	Chemical Abstracts, vol. 70, 要約番号68091	16

## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 22, 41 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、  
請求の範囲22, 41に記載された発明は人体の治療による処置方法に該当する。
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲1, 15, 16に記載された化合物は下記C欄に記載した文献に記載されるように公知であり、それらと請求の範囲24に記載された化合物は含窒素環と縮合したベンゼン環のみあるいは該構造に結合するピペリジン環のみしか共通の化学構造を有せず、該構造が重要な化学構造要素であるとは認められないから、本出願は単一性を有しない。

本出願には少なくとも上記含窒素環が5員のもの、6員のもの、7員のもの、それ以外のものである請求の範囲1, 15, 16に記載された発明、請求の範囲24に記載の発明の5つの発明がある。

(その他の請求の範囲は上記いずれかの請求の範囲と共通の技術的特徴を有する。)

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。